

Université de Montréal

Les effets secondaires cognitifs de l'électroconvulsivothérapie dans le traitement de pathologies  
psychiatriques

*Revue systématique et méta-analyse des impacts cognitifs des techniques modernes en  
électroconvulsivothérapie*

*Par*

Marilyne Landry

Sciences biomédicales, Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de M.Sc.

En Sciences biomédicales, option Psychiatrie

Août 2019

© Marilyne Landry, 2019

Université de Montréal  
Sciences biomédicales, Faculté de Médecine

*Ce mémoire intitulé*

**Les effets secondaires cognitifs de l'électroconvulsivothérapie dans le traitement de pathologies psychiatriques**

***Revue systématique et méta-analyse des impacts cognitifs des techniques modernes en électroconvulsivothérapie***

*Présenté par*

**Marilyne Landry**

*A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes*

**Dre Geneviève Létourneau**

Président-rapporteur

**Stéphane Potvin**

Directeur de recherche

**Dr Simon Patry**

Codirecteur (1er s'il y a lieu)

**Morgane Lemasson**

Codirecteur (2e s'il y a lieu)

**Dr François-Xavier Roucaut**

Membre du jury



## Résumé

L'électroconvulsivothérapie (ECT), anciennement connue sous le nom «d'électrochoc», est utilisée dans le traitement de plusieurs pathologies psychiatriques, notamment la dépression majeure réfractaire au traitement. La crainte d'effets secondaires cognitifs en limite l'utilisation, malgré les nombreuses améliorations qui ont eu lieu depuis son invention en 1938. Le choix des tests cognitifs à inclure dans le suivi clinique demeure sujet de discussion, peu de données étant disponibles sur les impacts cognitifs des techniques modernes d'ECT. La présente étude a donc pour but de faire une revue systématique des effets secondaires cognitifs des pratiques modernes de l'ECT, et de faire la revue des tests cognitifs utilisés dans le suivi clinique. En ce sens, 91 études ont été sélectionnées selon les standards PRISMA et incluses pour méta-analyse, pour un total de 3762 patients; les tests cognitifs ont été séparés en 11 différents domaines; les résultats aux tests cognitifs pré-ECT ont été comparés aux résultats post-ECT à 3 différents temps, soit immédiatement post-ECT (moins de 24h), court terme (moins d'un mois) et long terme (plus d'un mois). Malgré une hétérogénéité élevée, les données montrent un impact à court terme négatif léger à modéré, surtout sur la mémoire autobiographique, la mémoire verbale et la fluidité verbale; au contraire, les fonctions exécutives sont améliorées rapidement après l'ECT. On observe à long terme une amélioration sur presque tous les domaines cognitifs. Certaines populations sont davantage à risque d'effets secondaires, montrant par exemple une atteinte de la fluidité verbale inversement proportionnelle à l'âge. Le Mini-Mental (MMSE), bien qu'il soit le plus utilisé dans la littérature, semble limité pour le suivi des effets secondaires cognitifs de l'ECT.

**Mots-clés :** Électroconvulsivothérapie, ECT, effets secondaires, cognition, tests cognitifs.



## Abstract

Electroconvulsive therapy (ECT) remains one of the most effective treatments for major depressive disorder but remains highly stigmatised. Fear of cognitive side effects limit its use, even after numerous improvements of the ECT techniques since its discovery in 1938. Uncertainties persist regarding the best cognitive tests to be included in ECT clinical follow-up, as there are only few systematised data of the cognitive impact of modern ECT techniques. The current study is a systematic review of the most frequent cognitive side effects following ECT and a review of the cognitive tests used in clinical follow up. A total of 91 studies published from 2000, with an aggregated sample of 3762 individuals were included. Standardized cognitive tests were separated into 10 different cognitive domains for analysis. Comparisons between cognitive measures included pre-ECT baseline with post-ECT cognitive measures at three times: immediate effects (within 24h post-ECT), subacute (within one month post-ECT), and long-term (more than one month post-ECT). Although studies showed high heterogeneity, Hedges'  $g$  revealed small to medium effect sizes for short-term effects post-ECT, with individuals presenting a decrease in autobiographical memory, verbal fluency, and verbal memory. The impact on verbal fluency showed an inverse correlation with age, being significantly greater in younger adults. Conversely, executive functions improved significantly post-ECT. Long-term effects showed an improvement on almost all cognitive domains. According to the literature, the Mini-Mental State Examination is the most common screening test used in ECT, but its clinical utility is extremely limited to track post-ECT cognitive changes.

**Keywords :** Electroconvulsive therapy, ECT, side effects, cognition, cognitive testing.



# Table des matières

Résumé.....	5
Abstract .....	7
Table des matières .....	9
Liste des tableaux.....	13
Liste des figures.....	15
Liste des sigles et abréviations.....	17
Remerciements .....	21
Chapitre 1 – Introduction générale.....	23
Le traitement des pathologies psychiatriques avant l’ECT .....	24
Développement de la thérapie convulsive .....	25
Développement de la thérapie électroconvulsive .....	26
L’électroconvulsivothérapie (ECT).....	27
Définition.....	27
Mécanisme d’action de l’ECT .....	28
Améliorations de la technique d’ECT depuis son invention .....	29
Anesthésie et curarisation .....	29
Développement du placement des électrodes de traitement en unilatéral et bifrontal .....	31
Évolution des paramètres du courant électrique .....	33
Développement de la titration pour individualiser les traitements d’ECT : Seuil convulsif et protocoles de titration .....	34
Efficacité de l’ECT .....	35
Utilisation actuelle de l’ECT.....	37



Effets secondaires de l'ECT .....	37
Cognition et ECT .....	39
Données objectives des effets secondaires cognitifs .....	39
Données subjectives des effets secondaires cognitifs .....	41
Polémiques entourant l'ECT .....	42
Place des registres nationaux des traitements d'ECT .....	43
Résumé de la problématique et objectifs de la présente étude .....	43
Chapitre 2 – Article.....	47
Current practices of Electroconvulsive therapy in mental disorders: a systematic review and meta-analysis of short and long-term cognitive effects .....	47
Authors .....	47
Abstract .....	48
Introduction.....	50
Methods and materials .....	51
Results .....	55
Immediately after ECT: Results at PO1 .....	59
Short-term: Cognitive effects at PO2 timepoint .....	59
Long-term: Cognitive effects at PO3 timepoint .....	63
Study quality.....	64
Discussion .....	65
Limitations and bias .....	68
Conclusion .....	69
Conflict of interest and funding .....	70
Chapitre 3 - Discussion générale .....	71

Facteurs confondants.....	77
Biais possibles.....	78
Limites de l'étude.....	80
Chapitre 4 - Conclusion .....	83
Références bibliographiques.....	87
Annexe 1 - Cognition : Domaines cognitifs et tests associés .....	102
Tests de dépistage cognitif global .....	102
Mémoire de travail et attention .....	103
Fonctions exécutives .....	104
Vitesse de traitement de l'information.....	105
Mémoire autobiographique.....	106
Fluidité verbale.....	106
Apprentissage et mémoire verbaux.....	107
Apprentissage et mémoire visuels .....	107
Capacités visuospatiales.....	108
Annexe 2 – Article: The Clinical Relevance of Dose Titration Protocols in Electroconvulsive Therapy: a systematic review of the literature.....	110
Abstract: .....	111
Introduction.....	111
Material and methods.....	113
Results .....	114
Discussion .....	119
Conclusion .....	120

Annexe 3 - Consentement spécifique à l’ECT et dépliant d’information destiné aux usagers et leur famille.....	123
Annexe 4 – Exemple d’une installation moderne de traitements d’ECT .....	136

## Liste des tableaux

Tableau 1. –	Cognitive tests divided by cognitive domains, as meta-analysed .....	57
Tableau 2. –	Psychometric properties of selected cognitive tests .....	58
Tableau 3. –	Short term results (PO2).....	60
Tableau 4. –	Cognitive effects of ECT at PO3 timepoint .....	63
Tableau 5. –	Psychometric properties of selected cognitive tests .....	109
Tableau 6. –	Articles with clinical comparison between electrical dosing methods .....	116
Tableau 7. –	Articles with hypothetical comparison between electrical dosing methods.....	119



## Liste des figures

Figure 1. – Dessins démontrant les différents positionnements des électrodes – A. Unilatéral; B. Bifrontal; C. Bitemporal. [54] .....	32
Figure 2. – PRISMA flow diagram.....	56
Figure 3. – Publication bias estimation using the MMSE total score at PO1 timepoint.....	59
Figure 4. – Publication bias estimation using the MMSE total score at PO2 timepoint.....	61
Figure 5. – Regression of Age on Hedge's for verbal fluency .....	62
Figure 6. – Publication bias estimation using the MMSE total score at PO3 timepoint.....	64
Figure 7. – PRISMA flow diagram.....	114



## Liste des sigles et abréviations

AETMIS: Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

AMI: Autobiographical Memory Interview

AMI-SF: Autobiographical Memory Interview – Short Form

APA: American Psychiatric Association

Art.: Article

BF: Bifrontal

BT: Bitemporal

BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test – Revised

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

CAMI-SF: Columbia Autobiographical Memory Interview – Short Form

CEECTQ: Centre d'Excellence en ECT du Québec

Cf.: Se référer à

COWAT: Controlled Oral Word Association Test (also called COWA)

D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System

ECT: Électroconvulsivothérapie

EEG: Electro-encéphalogramme

Etc.: Et caetera

HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test – Revised

INESSS: Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux

ISRS: Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine



IV: Intraveineux

mC: millicoulombs

MMSE: Mini-Mental State Examination

MoCA: Montreal Cognitive Assessment

P.e.: Par exemple

PO: Per Os (par la bouche)

RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test

ROCF: Rey-Osterrieth Complex Figure Test

UD: Unilatéral droit

WSCT: Wisconsin Sorting Cards Test

*J'aimerais dédier cette étude à toutes les personnes souffrant de la stigmatisation qui accompagne, bien malheureusement, les problématiques en santé mentale, ainsi que certains traitements psychiatriques, notamment l'ECT; alors que ces personnes ont surtout besoin de compassion.*



## Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mes précieux collaborateurs et co-directeurs de recherche qui m'ont soutenue et aiguillée tout au long de ce processus. Dr Simon Patry, merci pour votre expertise et votre humour ; votre dévouement aux patients est une source d'inspiration constante. Stéphane, ta détermination et ton travail acharné ont rendu possible cette étude. Morgane, un gros merci à ta persévérance, tes capacités d'organisation et à ta soif d'apprendre ; c'est un plaisir de travailler avec une collègue dévouée comme toi. Alexander, ton professionnalisme et ton attention aux détails a grandement contribué à notre travail ; tes questionnements ont certainement enrichi notre projet !

Un gros merci à ma famille et mes amis qui m'ont indéfectiblement soutenue et ont cru en moi pendant ce long projet. Merci, je n'oublierai jamais votre présence à mes côtés.

Enfin, j'aimerais remercier mes collègues de travail qui m'ont encouragée à persévérer et qui ont su être compréhensifs au cours de ce projet ; et aux usagers que je côtoie, qui me stimulent quotidiennement à me surpasser pour leur donner accès aux meilleurs soins de santé.



## Chapitre 1 – Introduction générale

Bien que l'électroconvulsivothérapie (ECT) existe depuis plus de 80 ans maintenant, ce traitement demeure controversé et malheureusement très stigmatisé. Son utilisation, en constante décroissance au cours des dernières décennies [1], demeure rare [2], et largement limitée par la peur qu'il génère [3]. L'ECT représente toutefois le traitement le plus efficace de la dépression majeure réfractaire, et un outil essentiel parmi l'arsenal thérapeutique dans le traitement des pathologies psychiatriques [4]. De nombreux aspects de l'ECT ont été améliorés depuis son invention en 1938 (abordés en détails plus bas), notamment dans le but de limiter ses effets secondaires cognitifs, qui sont les effets secondaires ayant reçu le plus d'attention dans la recherche clinique entourant l'ECT [5].

Le développement de registres nationaux sur l'ECT, notamment comme il est fait en Écosse [6] ou en Suède [7], permet d'accumuler des données cliniques relatives à l'utilisation de l'ECT dans le but de standardiser sa pratique et de contribuer à son amélioration continue. Un tel registre est également souhaité au Québec. En effet, l'INESSS a émis la recommandation de créer un registre de l'utilisation de l'ECT au Québec, suite au rapport de 2002 de l'Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé (AETMIS) [8]. Depuis sa création en 2012, le Centre d'Excellence en ECT du Québec (CEECTQ) travaille donc, entre autres, à l'implantation de meilleures pratiques en ECT au Québec, et a parmi ses objectifs, la création d'un tel registre [9].

Toutefois, les tests cognitifs à intégrer au suivi clinique de routine lors de l'utilisation de l'ECT, et à intégrer à un tel registre, ne font pas encore consensus dans la littérature scientifique ni parmi les praticiens cliniques de l'ECT, notamment vu le manque de données probantes sur les effets secondaires cognitifs des techniques actuelles en ECT.

L'objectif principal de ce travail est donc de contribuer à faire avancer les connaissances scientifiques sur les effets secondaires sur la cognition des techniques modernes de l'ECT, de décrire l'évolution longitudinale de ces effets secondaires et d'explorer les populations à plus

grand risque, selon certaines caractéristiques tel que leur âge, le nombre de séances d'ECT ou le placement des électrodes.

Les objectifs secondaires sont de répertorier les tests cognitifs utilisés dans la littérature scientifique dans le suivi des effets cognitifs de l'ECT ; de décrire les propriétés psychométriques de ces tests, et de déterminer les temps optimaux de suivi cognitif post-ECT. Pour parvenir à atteindre ces objectifs, une revue systématique de la littérature et une méta-analyse ont été entreprises et diverses analyses statistiques ont été utilisées à cette fin.

L'hypothèse sous-jacente est que les déficits cognitifs avec les techniques modernes de l'ECT à court et à long terme devraient être peu importants et relativement limités dans le temps, donc avec une évolution favorable dans la majorité des tests cognitifs.

Les résultats de cette étude sont importants pour mettre en lumière les effets cognitifs qui persistent malgré l'amélioration des techniques, mais aussi pour rassurer les usagers pour qui l'ECT est indiqué comme traitement, en fonction de l'évolution longitudinale attendue des effets cognitifs. Ils aideront à cibler les usagers les plus à risque, et améliorer le suivi cognitif chez ces usagers. Ils sont cruciaux pour permettre de cibler les tests cognitifs à intégrer au registre national de l'ECT au Québec, ce qui améliorera la pratique de l'ECT au Québec. Ainsi, il sera plus facile de cibler les usagers à risque et de leur offrir le suivi le plus optimal possible.

### **Le traitement des pathologies psychiatriques avant l'ECT**

L'impact mondial qu'a eu l'ECT à sa découverte en 1938 a été remarquable; déjà, en quelques années seulement, le traitement avait été établi presque partout à travers le monde [10]. Pour comprendre cet impact, il faut concevoir une époque où il n'existait encore aucun traitement pharmacologique des pathologies psychiatriques; les troubles psychiatriques sévères (notamment les troubles psychotiques) étaient alors considérés par plusieurs sommités de neuropsychiatrie comme des troubles incurables et neurodégénératifs [11].

À l'époque de la découverte de la thérapie convulsive, une seule intervention avait été découverte et se montrait efficace pour le traitement d'un trouble particulier en neuropsychiatrie, soit la neurosyphilis. On avait donc découvert en 1917 que l'inoculation du pathogène de la malaria produisait une forte fièvre, suffisamment élevée pour tuer le *Treponema Pallidum*, le pathogène responsable de la neurosyphilis qui a une faible résistance à la température [10]. Suite à la découverte de cette intervention, les neuropsychiatres et les psychiatres avaient un espoir plus important et un optimisme de découvrir de nouvelles interventions permettant de traiter les troubles psychiatriques [10].

### **Développement de la thérapie convulsive**

L'intérêt pour la production de convulsion en guise de traitement psychiatrique remonte au 16<sup>e</sup> siècle [12]. L'hypothèse sous-jacente, réfutée par la suite, était que les convulsions représentaient l'antagoniste neurologique de la psychose – on pouvait ainsi observer certaines améliorations cliniques après une convulsion chez les patients psychotiques également atteints d'épilepsie [13]. Au niveau cellulaire lors des dissections post-mortem, on peut observer une plus faible proportion des cellules gliales chez les patients souffrant de schizophrénie, alors que leur quantité est plus importante que la normale chez les patients souffrant d'épilepsie [14].

Ainsi, on recense dès le 16<sup>e</sup> siècle la provocation de convulsions en utilisant du camphre pris par la bouche (PO – per os) [12], mais il fallut attendre le 18<sup>e</sup> siècle pour davantage d'écrits scientifiques, notamment le traitement de patients souffrant de manie en 1764, et en 1785 dans le *London Medical Journal* [12]. C'est en 1934 que les recherches débouchèrent plus fructueusement avec l'utilisation du camphre en injection intraveineuse (IV) pour le traitement d'un patient souffrant de schizophrénie catatonique, par le Dr von Meduna [15]. Rapidement on passa à des injections IV de pentylenetetrazol (Metrazol en Amérique du Nord, Cardiazol en Europe); cette solution étant aqueuse et ainsi plus facilement injectable, elle produisait des convulsions plus rapides [10] et plus fiables [12]. Presqu'au même moment, soit en 1933, le Dr



Sakel, un psychiatre autrichien, développe le choc insulinaire comme traitement psychiatrique [16]. Toutefois, le Dr Sakel percevait les convulsions secondaires aux hypoglycémies comme des effets secondaires à éviter, plutôt que le mécanisme efficace du traitement; c'est le Dr von Meduna qui est resté dans les écrits comme le père de la thérapie convulsive, mettant la base pour la thérapie électroconvulsive telle qu'on la connaît actuellement [17].

### **Développement de la thérapie électroconvulsive**

Une des limitations des convulsions induites par les médicaments, comme le camphre ou le Metrazol, étaient que les convulsions étaient difficilement prévisibles, pouvant survenir tardivement [18] ou de façon inconsistante [12]. De plus, le délai entre l'injection de la médication et la convulsion produisait une appréhension très significative pour les patients, pouvant aller jusqu'à la panique [19]. De leur côté, les convulsions générées par choc insulinaire avaient un risque élevé de dommage neurologique irréversible et de coma [20].

Dans ce contexte, on cherchait une façon plus fiable et prévisible d'obtenir une convulsion et comportant moins de risque. Deux psychiatres italiens, Ugo Cerletti et Lucio Bini, expérimentaient déjà avec des courants électriques dès 1934 pour générer des convulsions [21]. Les premiers tests sur animaux prouvèrent la technique dangereuse car le courant électrique, traversant le cœur, provoquait le décès [21]. Après avoir observé des cochons dans un abattoir convulser immédiatement après avoir reçu un choc électrique sur la tête [22], les deux chercheurs eurent l'idée de changer le positionnement des électrodes au niveau des deux tempes [23]. Cette technique se montra effectivement plus sécuritaire, n'entraînant plus de décès chez les animaux testés [12, 23]. C'est en avril 1938 que les Drs Cerletti et Bini firent une première étude clinique sur humain, chez un homme souffrant de schizophrénie avec catatonie; ce dernier fut traité avec succès après 11 traitements d'ECT [12]. C'est ainsi qu'est né l'ECT. Dès 1939, la thérapie électroconvulsive fait son entrée en Angleterre, et rapidement dans d'autres pays, comme en 1940 aux États-Unis [12].

L'ECT montre rapidement son efficacité pour les troubles affectifs (épisodes maniaques, épisodes de dépression dites «mélancoliques»), encore davantage que pour les troubles psychotiques [24]. Il persistait toutefois certaines limitations, notamment les douleurs musculaires secondaires aux convulsions, le risque de problèmes dentaires, et le risque de fractures des vertèbres cervicales notamment (1/200 patients à cette époque [23]); malgré tout, la technique apparut plus sécuritaire que la thérapie convulsive chimique [24]. Rapidement, on put même entrevoir la possibilité de donner ce traitement à des patients qui n'étaient pas hospitalisés, une première pour des patients jugés atteints de maladies chroniques et incurables [25].

## **L'électroconvulsivothérapie (ECT)**

### **Définition**

L'ECT est donc un traitement où une convulsion généralisée est provoquée par un courant électrique de brève durée, délivré au niveau du crâne, maintenant administré sous anesthésie générale [26]. Une durée de convulsion d'au moins 20 secondes est souhaitée, alors que les convulsions de moins de 15 secondes sont habituellement jugées peu pertinentes cliniquement, une zone grise persiste pour les durées intermédiaires entre 15 et 20 secondes [27, 28]. Le courant électrique généré se dirige d'une électrode positive vers une électrode négative, traversant le scalp, les tissus mous, le crâne et le cerveau [29]. Il est important que la convulsion soit généralisée et ainsi provoque la dépolarisation de tous les tissus neuronaux [29].

Plusieurs séances d'ECT successives sont habituellement nécessaires pour atteindre une réponse clinique satisfaisante ; on parle alors de traitement aigu, ou d'une série de traitements d'ECT. Par exemple, au Québec, une étude récente montre une moyenne de 9,7 séances lors de traitement aigu [30]. L'objectif de la série de traitements est d'obtenir la rémission

complète des symptômes dans le cas de la dépression majeure unipolaire ou bipolaire [5] et de la manie [31], selon les recommandations canadiennes les plus récentes. Dans le cas des troubles psychotiques, on recherche une réponse cliniquement significative et satisfaisante (généralement une diminution de 20-40% du BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) [32]). Voir l'Annexe 4 pour un exemple d'installation moderne d'un traitement d'ECT.

Généralement, la fréquence des traitements est de 3 séances par semaine en Amérique du Nord [33]. Il arrive que la fréquence soit diminuée à 2 fois par semaine, notamment chez les patients âgés; cela amène généralement une rémission plus lente des symptômes, mais pourrait aider à diminuer légèrement les effets secondaires cognitifs selon certaines études cliniques [34].

### **Mécanisme d'action de l'ECT**

Malgré les nombreuses recherches sur les mécanismes d'action de l'ECT, il demeure surprenant qu'on n'ait pas encore découvert le mécanisme exact de son efficacité. Il est probable que son efficacité provienne d'une combinaison de plusieurs effets, vu la genèse de convulsions généralisées avec de nombreux changements neuronaux secondaires.

La théorie principale acceptée actuellement repose sur l'effet anticonvulsivant de l'ECT; et son impact sur la plasticité neuronale [35]. Les études sur animaux ont montré que l'induction de convulsions amenaient de nombreux changements neuronaux, notamment dans le gyrus denté de l'hippocampe [36], plus importants que ceux générés par les antidépresseurs de type inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) [36]. Cliniquement, chez les humains, on observe une augmentation du seuil convulsif avec les traitements successifs d'ECT, vue à travers une diminution graduelle des durées de convulsion pour une même charge électrique; cet effet anticonvulsivant serait modulé principalement via le neurotransmetteur gamma-aminobutyric acid (GABA) [37]. Le mécanisme postulé est une augmentation progressive du tonus inhibiteur par le GABA via une augmentation de ses récepteurs [37]. La

décharge électrique amène de plus une relâche massive de d'autres neurotransmetteurs, notamment la dopamine et la sérotonine [38].

L'ECT est également associé à d'autres modifications intracérébrales et certaines, pancorporelles. En effet, on observe en réponse à l'ECT une augmentation du facteur *brain-derived neurotropic factor* (BDNF), ce qui participe à augmenter la neurogenèse [39]. L'ECT a également un impact au niveau inflammatoire, en diminuant certaines cytokines inflammatoires comme l'interleukin-6 (IL-6) [40]; ce qui est congruent avec la théorie inflammatoire de la dépression. Enfin, l'ECT est associée à la normalisation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien chez les patients souffrant de dépression; congruent avec la théorie neuroendocrinienne de la dépression [41].

Plusieurs études ont tenté d'explorer la présence de lésion cérébrale secondaire à l'ECT, ou de perte neuronale, ce qui aurait pu expliquer au moins en partie les effets secondaires cognitifs [42]. Toutefois, les études ne parviennent pas à démontrer de tels effets, autant chez les humains que les animaux [42]. Par contre, le relargage massif du glutamate [43], le neurotransmetteur excitateur le plus important chez les humains, pourrait contribuer aux effets secondaires cognitifs de l'ECT [38, 44].

### **Améliorations de la technique d'ECT depuis son invention**

De nombreuses améliorations ont eu lieu depuis 1938 afin de rendre le traitement de plus en plus sécuritaire, notamment au niveau cognitif, tout en maintenant une efficacité importante.

### **Anesthésie et curarisation**

Une des problématiques principales avant la curarisation et l'utilisation de l'anesthésie générale était le fait que les patients traités avec l'ECT convulsaient non seulement au niveau des neurones cérébraux, mais également de tout leur corps. Cela pouvait entraîner des fractures osseuses, notamment au niveau des vertèbres cervicales [23], des douleurs

musculaires, des dislocations, des bris dentaires, etc. [17]. C'est un neuropsychiatre, le Dr A. E. Bennett, qui a travaillé à extraire la composante paralysante du *Chondrodendron tomentosum* et a ainsi synthétisé le premier curare en 1940; un relaxant musculaire qui bloque la transmission neuromusculaire, assurant ainsi une paralysie temporaire des muscles [45]. Cela révolutionna la pratique de l'anesthésie générale, au-delà de l'ECT [46]. Il faut attendre 1951 pour le développement de la succinylcholine, l'agent curarisant encore utilisé de nos jours. Après 1951, l'utilisation de la succinylcholine et de l'anesthésie générale est donc instaurée de façon routinière pour l'administration de l'ECT [12].

De nos jours, une approche individualisée de l'anesthésie générale est suggérée, en fonction des comorbidités physiques et de la médication prise par chaque usager [47]. Quatre agents anesthésiants différents sont généralement considérés pour l'ECT : tout d'abord, le methohexital est considéré comme l'étalon d'or, étant donné un effet relativement neutre au niveau du seuil convulsif [47]. Ensuite, le propofol est un anesthésiant très commun en chirurgie, et également utilisé en ECT malgré un effet anticonvulsivant important – en augmentant le seuil convulsif, il peut générer des convulsions plus courtes et ainsi nécessiter une augmentation de charge électrique pour l'obtention d'une convulsion d'une durée cliniquement significative [47, 48] (le propofol est d'ailleurs utilisé dans certains protocoles pour faire cesser des convulsions prolongées [49]). C'est l'anesthésiant amenant les plus courtes convulsions en ECT [50]. L'impact cognitif de cela fait l'objet de controverses, mais certaines études montrent des impacts cognitifs plus importants avec le propofol que les autres anesthésiants, dans les tests de dépistages cognitifs [48]. L'etomidate est un autre agent anesthésiant intéressant pour l'ECT, mais son utilisation fréquente (notamment vu les séances répétées d'ECT nécessaires) peut amener un risque de suppression des glandes surrénaliennes [47]. Enfin, la kétamine est un anesthésiant dissociatif utilisé en ECT notamment pour ses propriétés cardiovasculaires, provoquant moins de bradycardie et d'hypotension que les autres anesthésiants [47]; la kétamine est également étudiée pour ses effets antidépresseurs, mais cette propriété, additionnée à l'ECT est actuellement incertaine [51]. Elle amènerait une réorientation plus rapide post-ECT comparée au methohexital [52]. Peu importe l'anesthésiant

choisi, il semble que des doses élevées d'anesthésiant soient un facteur de risque pour les effets secondaires cognitifs, lorsque comparés à des faibles doses [5].

### **Développement du placement des électrodes de traitement en unilatéral et bifrontal**

Avec l'amélioration de l'anesthésie et la curarisation, les effets secondaires les plus dangereux pour la vie (fractures, pneumonie d'aspiration) étaient maintenant grandement diminués; on notait toutefois la présence d'effets secondaires cognitifs importants qui devinrent les effets secondaires les plus appréhendés [53]. En effet, on pouvait observer de l'amnésie significative, comparable même aux traumatismes crâniens, de l'apathie, de la confusion et une perte de créativité [53].

Jusqu'alors, les traitements d'ECT étaient donnés uniquement en bitemporal (BT), soit l'application des deux électrodes de traitement au niveau des tempes (cf. figure 1.C). C'est le psychiatre britannique Neville P. Lancaster, qui développe un nouveau placement d'électrode, en unilatéral droit (UD) (figure 1.A). Son étude s'avère suffisamment fructueuse pour qu'il recommande d'utiliser l'ECT en UD pour les patients âgés, les patients souhaitant éviter les effets secondaires cognitifs car « supérieurement intelligents », de même que les jeunes patients présentant surtout un tableau de dépression névrotique, mais suffisamment important pour tenter l'ECT [53].

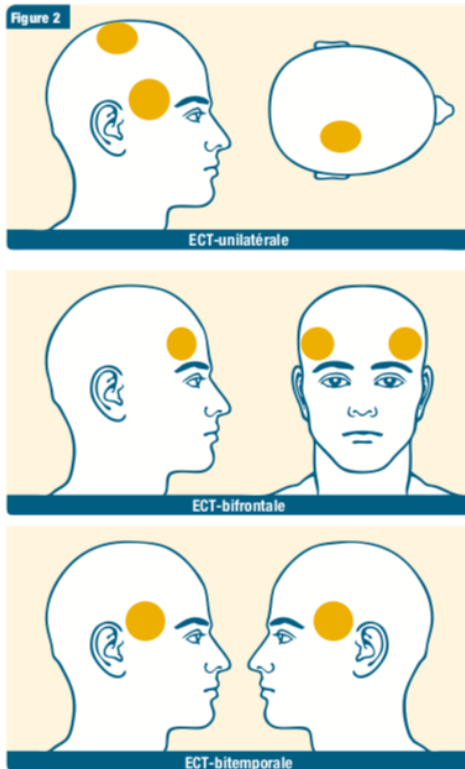


Figure 1. – Dessins démontrant les différents positionnements des électrodes – A. Unilatéral; B. Bifrontal; C. Bitemporal. [54]

Malheureusement, le placement d'électrodes en UD semble alors moins efficace que le BT [55, 56]; lorsqu'on utilise des charges électriques élevées en UD, on peut toutefois obtenir une efficacité similaire lorsqu'on utilise des charges [57]. Il faut attendre 1973 pour que les Drs Abrams et Taylor développe un nouveau placement d'électrodes, en avançant les électrodes vers le front: le placement bifrontal (BF) (figure 1.B) [10, 58]. Ce nouveau placement, évitant davantage les lobes temporaux, parvient à produire des convulsions généralisées autant efficaces que le BT, mais avec moins d'effets secondaires cognitifs, pour le traitement de la dépression majeure [56, 59, 60]; de même que pour le traitement de la manie [61]. Les données dans le traitement de la schizophrénie montrent également une supériorité du BF sur le BT, notamment au niveau du profil cognitif [62, 63].

En somme, la recherche des dernières décennies a permis de développer des placements d'électrodes efficaces et plus sécuritaires, en regard des effets secondaires cognitifs. C'est ce

qui incite d'ailleurs le guide de pratique canadien du traitement des troubles dépressifs à recommander le placement BF ou l'UD en 1<sup>er</sup> lieu, suivi du BT en cas d'échec [5]. Les guides de pratique de l'Angleterre et de l'Australie recommandent l'UD en 1<sup>er</sup> lieu si la rapidité de réponse est moins un enjeu clinique et si les effets secondaires cognitifs veulent être davantage évités; l'usage du BT est recommandée si on nécessite une réponse clinique rapide et complète, en cas d'inefficacité de l'UD, ou si le BT avait déjà été utilisé dans le passé avec une bonne réponse clinique [64, 65]. L'American Psychiatric Association (APA) encourage l'usage de l'UD en 1<sup>e</sup> instance depuis 1978 [12, 66].

### Évolution des paramètres du courant électrique

C'est en 1976 qu'un psychiatre Américain, le Dr Blatchley, développe un appareil à ECT pouvant délivrer un courant constant à ondes brèves carrées bidirectionnelles [12]. On utilisait jusqu'alors un courant constant, mais la forme d'onde était différente; il s'agissait d'ondes sinusoïdales. On croyait à l'époque que la forme du courant avait peu d'importance sur l'effet clinique, autant que sur les effets secondaires, mais que c'était surtout la charge totale d'électricité qui importait [27].

Par contre, les études cliniques des années subséquentes montrèrent une différence marquée des effets secondaires cognitifs avec les ondes carrées, et ces dernières ont rapidement remplacées les ondes sinusoïdales en Europe et en Amérique du Nord [67-69].

De ces ondes carrées bidirectionnelles, on retire 4 paramètres du courant électrique : l'amplitude, la longueur d'onde (*pulse width*), la durée de train (*train duration*) de même que la fréquence. On peut ainsi calculer la charge électrique délivrée en milicoulombs (mC), au cours d'un traitement, en suivant la formule suivante :

**Charge** = Amplitude du courant x Longueur d'onde x 2 x Fréquence x Durée de train

On parle d'ondes brèves lorsque la longueur d'onde est de 0.5 ms; plusieurs études montrent qu'une longueur d'onde ultra-brève, soit à 0.3 ms, génère encore moins d'effets secondaires



cognitifs; la charge totale doit toutefois être ajustée en conséquence afin d'obtenir un traitement cliniquement pertinent [5, 70]. Le rôle des autres paramètres électriques, soit l'amplitude, la fréquence et la durée de train, dans la genèse d'effets secondaires cognitifs demeure mal compris pour l'instant [70].

## **Développement de la titration pour individualiser les traitements d'ECT :**

### **Seuil convulsif et protocoles de titration**

En 1987, le Dr Sackeim et son équipe démontrent que malgré l'obtention de convulsions généralisées d'une durée adéquate (plus de 15-20 secondes), le traitement en UD avec de faible charge électrique n'est pas efficace; on se rend alors à l'évidence que la convulsion en elle-même est nécessaire mais n'est pas suffisante [12]. Une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 1993 démontre que la charge électrique sélectionnée influence la réponse au traitement, son efficacité et la rapidité de la réponse [12]. En 2000, on met en évidence la relation linéaire entre la charge électrique sélectionnée en fonction du seuil convulsif et la réponse clinique; une relation linéaire entre la charge et les effets secondaires cognitifs est également mise en évidence [67].

Plusieurs équipes de recherche s'intéressent alors au seuil convulsif: ceci réfère à la charge électrique minimale nécessaire pour générer une convulsion généralisée d'une durée adéquate [71, 72]. Le seuil convulsif est très variable [71] et difficile à estimer [73]. Plusieurs facteurs l'influencent, dont les plus importants sont l'âge, le sexe et le placement d'électrode; on observe ainsi des seuils convulsifs plus élevés chez les hommes, les personnes âgées et avec le placement d'électrode en BT ou BF comparé à l'UD [71, 74-76]. Certains médicaments affectent le seuil convulsif, notamment les benzodiazépines et les anticonvulsivants qui l'augmentent, rendant moins efficaces les traitements d'ECT [71, 77].

La charge électrique à choisir peut ainsi être basée sur le seuil convulsif que l'on recherche pour chaque patient en utilisant des protocoles de titration, à raison de 5-6 fois le seuil convulsif en UD, ou 1.5-2 fois en BT ou BF [5]. Comme l'âge et le placement des électrodes sont

les facteurs les plus influents du seuil convulsif, plusieurs établissements utilisent des protocoles basés sur l'âge. Une revue systématique de la littérature réalisée par notre équipe (en cours de préparation) n'a pas pu mettre en évidence de supériorité clinique entre ces différents protocoles, bien qu'il plaise à l'esprit qu'un traitement individualisé pourrait comporter moins de risques, notamment au niveau des effets secondaires cognitifs (voir Annexe 1). Abondant dans le même sens, plusieurs guides de pratique actuels recommandent un traitement individualisé en fonction du seuil convulsif, notamment le CANMAT (2016) et l'APA (2001) [5, 66].

En somme, ces différentes améliorations ont pu nettement améliorer les effets secondaires de l'ECT; avec la curarisation et l'anesthésie générale, les traitements sont mieux tolérés physiquement avec une nette diminution du risque de fractures et de douleurs musculaires; avec le développement de nouveaux placements d'électrodes et de la titration, on peut maintenant individualiser les traitements pour maximiser l'efficacité tout en limitant les effets secondaires, notamment au niveau cognitifs; enfin, avec l'amélioration des paramètres électriques et l'arrêt de l'utilisation des ondes sinusoïdales, on diminue encore davantage les effets secondaires cognitifs.

### **Efficacité de l'ECT**

L'ECT est, sans aucun doute, le traitement le plus efficace actuellement disponible dans le traitement de la dépression majeure sévère, qu'elle soit réfractaire ou non au traitement, bipolaire ou unipolaire [78]. Comparé au placebo (ECT simulé – *sham ECT*), il est 11 fois plus efficace; comparé aux traitements antidépresseurs, les chances de répondre à l'ECT sont presque quatre fois plus importantes [78]. Les taux de réponse pour la dépression majeure varient entre 70 et 90%, selon les études et certaines caractéristiques des patients [5, 79, 80]. La réponse est également plus rapide avec l'ECT, avec un taux médian de réponse (diminution de 50% des symptômes dépressifs) est d'une semaine (3 traitements) [81]. Certaines caractéristiques sont des signes prédicteurs de réponses particulièrement bonnes à l'ECT,

notamment l'âge avancé et la présence symptômes psychotiques ou de caractéristiques atypiques de la dépression [82, 83].

Vu sa grande efficacité, mais également vu les effets secondaires de ce traitement, il s'agit d'un traitement de 2<sup>e</sup> intention pour le trouble dépressif, selon les guides de pratique canadiens; toutefois certaines conditions peuvent en faire un traitement de 1<sup>e</sup> intention, notamment la suicidalité, une sévérité importante (notamment si anorexie importante, refus de s'alimenter ou de boire), la présence de symptômes psychotiques, de résistance au traitement, d'intolérances répétées aux médicaments antidépresseurs, ou s'il y a eu une réponse antérieure favorable à l'ECT [5]. Dans le cas de la catatonie, l'ECT s'avère un traitement de 1<sup>e</sup> ligne, autant que les benzodiazépines; avec des taux de réponse entre 80 et 100% [84]. Enfin, l'ECT est également à considérer en 1<sup>e</sup> intention s'il s'agit de la préférence du patient [5].

Dans le traitement des maladies psychotiques comme la schizophrénie, des études montrent qu'une large majorité des patients bénéficient de l'ECT comme traitement adjuvant de leurs traitement antipsychotique, soit jusqu'à 70-85% des patients présentent une diminution de 20% et plus au BPRS avec l'ajout de l'ECT (critère régulièrement utilisé comme cible pour montrer une réponse au traitement pharmacologique antipsychotique) [85]. Même pour les patients souffrant de schizophrénie réfractaire à la clozapine, environ 50% bénéficie de traitements d'ECT, avec une diminution de 40% à l'échelle de BPRS [32]. Certaines caractéristiques répondent particulièrement bien à l'ECT, notamment la catatonie, les comorbidités affectives, l'agressivité et la suicidalité [32].

Pour ce qui est du trouble bipolaire, notamment dans les phases maniaques, l'ECT s'avère un traitement très utile, également en cas de manie réfractaire au traitement. Une revue de littérature a montré des taux de réponse moyens de 72.4% [86]. L'ECT est ainsi un traitement de 2<sup>e</sup> intention dans la manie selon les guides de pratique canadiens [31].

## **Utilisation actuelle de l'ECT**

Malgré les données probantes démontrant son efficacité, l'ECT demeure un traitement rare; son utilisation est en constante décroissance au cours des quarante dernières années [1]. En effet, bien que les bénéfices de l'ECT soient supérieurs aux risques associés, les risques d'effets secondaires cognitifs demeurent une crainte importante pour les patients et pour les cliniciens de l'ECT et en limitent son utilisation [79, 87].

Une revue systématique des données de l'Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ) montre qu'au cours des vingt dernières années, la prévalence annuelle de l'utilisation de l'ECT au Québec est de 13 patients sur 100,000 habitants [30]. Lorsqu'on compare à la prévalence de la dépression majeure au Canada (prévalence annuelle de 4.7% et à vie de 11.3%), ce taux d'utilisation est marginal. La majorité des traitements d'ECT au Québec, soit 74%, sont donnés pour traiter les troubles affectifs, dont la dépression majeure; et environ 19% ont été utilisés pour traiter des troubles psychotiques [88]. Cela est similaire à l'utilisation de l'ECT au Canada [89] et en Amérique du Nord; alors qu'en Asie et en Afrique, on utilise surtout l'ECT pour les maladies psychotiques [90]. Au Québec, l'ECT est davantage utilisé dans la population gériatrique, près de quatre fois plus que chez les adultes de 18-39 ans [88].

## **Effets secondaires de l'ECT**

Tel que décrit ci-haut, malgré la supériorité de l'ECT par rapport à la thérapie convulsive chimique, la thérapie électroconvulsive présente tout de même des risques et des effets secondaires. On peut séparer ces effets secondaires en effets immédiats (ceux qui surviennent lors du traitement), les effets subaigus (qui surviennent dans les heures suivant le traitement), ainsi que les effets secondaires à long terme, qui sont surtout au niveau de la cognition. Toutefois, l'ECT est reconnue comme étant une des procédures sous anesthésie générale les plus sécuritaires, avec une mortalité reliée au traitement d'environ 2 pour 100,000 séances [91]. Si on ne considère que les études plus récentes, soit celles publiées après 2001, avec donc

les techniques modernes qu'on utilise actuellement, le taux de mortalité est de 1 pour plus de 400,000 traitements [91].

Les effets immédiats, lors du traitement lui-même, sont expliqués par une décharge du système nerveux parasympathique, secondaire au choc électrique, puis une décharge du système nerveux sympathique reliée à la convulsion [92]. La décharge parasympathique s'accompagne d'un ralentissement du rythme cardiaque, avec parfois de la bradycardie ou même de brèves asystolies [92]. Lors de la convulsion tonico-clonique qui suit le choc électrique, c'est le système sympathique qui augmente, pouvant amener de la tachycardie, de l'arythmie et de l'hypertension; puis, une fois la convulsion terminée, le rythme cardiaque se normalise, alors que la pression artérielle prend quelques minutes supplémentaires pour diminuer [92].

Certains des risques immédiats sont davantage reliés à l'anesthésie générale, notamment le risque de pneumonie si le jeûne n'a pas été respecté [33]. Les risques de fracture osseuse et de bris dentaire ont nettement diminué depuis le début de la curarisation; l'utilisation d'un neurostimulateur permet de s'assurer que la curarisation est optimale et réduire encore davantage ces risques, qui sont virtuellement uniquement présents chez les gens atteints d'ostéoporose sévère [93].

Les effets secondaires subaigus de l'ECT, soit dans les heures suivant le traitement, ressemblent à ceux d'une convulsion telle qu'une personne épileptique pourrait avoir, notamment de la fatigue, une confusion ou une désorientation passagère, nausée et céphalée; la céphalée étant d'ailleurs l'effet secondaire le plus fréquent de l'ECT, affectant jusqu'à 47% des usagers [94]. Ces effets sont transitoires et habituellement légers. Certaines myalgies sont encore présentes dans les heures suivant le traitement, davantage reliées à la dépolarisation des jonctions neuromusculaires secondaire à la succinylcholine [33]. Les personnes très âgées, c'est-à-dire 80 ans et plus, sont à risque accru de chute dans la journée suivant un traitement d'ECT [95, 96].

Les effets secondaires à long terme de l'ECT sont surtout d'ordre cognitifs, et sont détaillés plus bas.

## **Cognition et ECT**

Tel que décrit plus haut, les effets secondaires cognitifs de l'ECT sont les effets secondaires les plus étudiés dans la littérature, et demeurent une crainte importante pour les patients et les cliniciens de l'ECT, allant jusqu'à en limiter son utilisation [79, 87].

Afin de bien comprendre l'état des connaissances concernant les effets secondaires cognitifs de l'ECT avant notre étude, il est pertinent de comprendre les différents domaines cognitifs qui peuvent être affectés. Voir en Annexe 1 pour un aperçu des domaines cognitifs de même que les tests cognitifs utilisés pour chacun de ces domaines, recensés, par notre équipe de recherche, au cours de notre présente revue de littérature. La séparation des différents domaines cognitifs est basée selon Lezak et al [97], de même que sur différentes méta-analyses publiées portant sur la cognition [98-100].

Il est également important de comprendre que les différents troubles psychiatriques pour lesquels les patients reçoivent des traitements d'ECT ont eux-mêmes des impacts significatifs sur la cognition [101]. Ceci apporte un facteur confondant majeur dans l'analyse des données cognitives en ECT et sera discuté plus longuement dans la section Discussion.

### **Données objectives des effets secondaires cognitifs**

Outre la confusion passagère qui survient dans les minutes et les heures après chaque traitement (secondaire à la convulsion et à l'anesthésie générale), c'est surtout la possibilité d'atteintes à long terme sur la mémoire qui inquiète [79]. L'ECT était autrefois reconnue pour créer de l'amnésie rétrograde (perte des souvenirs précédant le traitement) et de l'amnésie antérograde (incapacité à former de nouveaux souvenirs) [102]. Une étude de 2007 a mis en évidence la différence significative entre l'impact des ondes sinusoïdales et les nouvelles ondes

brèves sur les résultats pré et post-ECT de différents tests cognitifs – on note ainsi que la majorité des tests cognitifs sont améliorés à long terme (6 mois après la fin des traitements), excepté pour le test portant sur la mémoire autobiographique (AMI : Autobiographical Memory Interview) qui demeurerait significativement atteinte à long terme avec les ondes sinusoïdales et les ondes carrées avec le placement d'électrodes en BT [69]. Il semble toutefois que les patients présentant une dépression assez sévère pour nécessiter l'ECT pourraient avoir, comme symptômes cognitifs de la dépression elle-même, un impact sur leur mémoire autobiographique, facteur qui vient confondre les résultats pré et post-ECT [103].

Bien que les effets secondaires cognitifs soient variables d'une personne à l'autre, les études plus récentes s'entendent pour dire que l'ECT a des effets importants sur la cognition, mais que ces effets sont transitoires; et qu'en moyenne, le traitement a peu d'impact à long terme sur la cognition. En ce sens, une méta-analyse de 2010 a démontré que dans les 3 premiers jours post-traitement, on observe un impact délétère significatif sur la mémoire épisodique (le rappel tardif étant plus affecté que le rappel immédiat), ainsi que sur les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information, de façon moindre [87].

À plus long terme, notamment dès 2 semaines après la fin des traitements, les tests cognitifs objectifs ne mettent pas en évidence de déficits persistants, et on note une légère amélioration sur plusieurs tests cognitifs, notamment les tests portant sur la mémoire de travail, les fonctions exécutives de même que la vitesse de traitement de l'information [87]. Plusieurs limites persistent dans la littérature sur l'ECT, notamment le manque de données cognitives dans les études portant sur l'ECT, un faible nombre de patients inclus, de même que des données hétérogènes rendant difficiles les analyses [5, 87, 104].

Il est important de se rappeler qu'il existe de grandes variations interindividuelles concernant les effets secondaires cognitifs [105], entre autre reliées à la technique d'ECT utilisées, tel que décrit ci-haut. L'ECT en BT semble présenter le plus d'effets cognitifs à long terme [87]; notamment sur la mémoire et l'apprentissage verbaux, ainsi que la fluidité verbale [106]. Le nombre de traitement d'ECT reçus semble avoir peu d'impact sur les effets secondaires cognitifs, selon la littérature actuelle [107]. La fréquence des traitements, soit 2 fois par

semaine plutôt que 3 fois par semaine, pourrait apporter une amélioration cognitive significative au MMSE [87], mais ces données ne semblent pas se répliquer dans la population gériatrique et cette fréquence de traitement pourrait amener un délai plus important avant d'obtenir la rémission des symptômes dépressifs [108, 109].

### **Données subjectives des effets secondaires cognitifs**

Subjectivement, des données antérieures montraient que de 30 à 55% des patients pouvaient rapporter une perte de mémoire subjective à long terme suite à l'ECT [110]. Dans les données plus récentes de la littérature, on note tout de même qu'environ 25% des patients notent une diminution significative de leur mémoire dans la phase aiguë après la série d'ECT [111]. Malgré des données assez hétérogènes, il ressort que le placement d'électrode (UD > BF > BT) de même que la longueur d'onde sélectionnée (ultra-bref > bref) sont des facteurs de meilleur pronostic concernant les plaintes subjectives sur la mémoire [111, 112]. Les femmes sont davantage à risque de plaintes cognitives subjectives comparées aux hommes, les jeunes adultes (18-39 ans) sont davantage à risque que les patients âgés; les patients traités avec lithium de même que les patients qui n'atteignent pas la rémission complète avec l'ECT sont également plus à risque d'atteintes cognitives subjectives [111].

On observe ainsi une certaine disparité entre les effets secondaires cognitifs subjectifs et ceux objectivés dans les tests de dépistage reconnus. On note toutefois que les techniques plus modernes, telles que les ondes ultra-brèves et brèves et les placements d'électrodes en UD et BF sont associés à moins d'effets secondaires cognitifs.

En somme, les données probantes actuelles portant sur les effets secondaires cognitifs de l'ECT montrent que ce traitement a des impacts délétères à court terme sur la mémoire épisodique, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information. Par la suite, la majorité des données cognitives tend à s'améliorer, même au-delà des résultats cognitifs pré-ECT. Par contre, il n'y a pas actuellement, dans la littérature, de métadonnées ni de consensus sur les



effets secondaires cognitifs avec les techniques modernes. En effet, la méta-analyse de 2010 n'avait pas discriminé pour l'utilisation des ondes sinusoïdales [87]. De plus, dans cette étude, on n'avait pas retenu de tests portant sur la mémoire autobiographique, alors qu'il s'agit d'un domaine cognitif à risque d'être affecté à plus long terme selon les données antérieures [69].

### **Polémiques entourant l'ECT**

L'ECT souffre de stigmatisation importante – c'est d'ailleurs un des facteurs les plus importants limitant l'accès à ce traitement [3]. L'enthousiasme concernant l'ECT a graduellement diminué avec l'arrivée des nombreuses options pharmaco-thérapeutiques [12].

L'attitude du public est assez négative envers l'ECT, modulée par une image très négative dans les médias et les films, notamment *One flew over a cuckoo's nest* (1975) où on voit un homme recevoir un traitement d'ECT, sans anesthésie ni curarisation, comme punition pour des mauvais comportements [113, 114]. Au Québec, l'histoire d'Alys Robi, une jeune chanteuse québécoise, a également marqué l'imaginaire collectif, alors qu'elle a reçu des traitements d'ECT et, par la suite, une lobotomie contre sa volonté [115]. On comprends donc que des images négatives affectent l'impression du public de ce traitement [3].

Plusieurs études mettent de l'avant que le manque d'information pré-ECT sur les possibles effets secondaires cognitifs à long terme est hautement relié à l'insatisfaction chez les usagers ayant reçu ce traitement. [116]. Cela limite en fait la possibilité d'un consentement libre et éclairé. De plus, étant donné que l'ECT était à son départ utilisé sans véritable consentement, il s'agit d'un sujet particulièrement troublant pour les patients ayant eu à vivre ce processus [117, 118]. C'est pour cette raison, suite aux recommandations de l'AETMIS en 2002, que le Centre d'Excellence en ECT du Québec a développé un document d'information pour les usagers et leurs familles, de même qu'un formulaire de consentement spécifique pour ce traitement (disponible sur le site Internet du Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec – voir Annexe 3).

## **Place des registres nationaux des traitements d'ECT**

Une des façons d'adresser les critiques de l'ECT est de tenter d'amasser davantage de données cliniques afin d'améliorer continuellement sa pratique; l'implantation de registres nationaux a pour but d'amasser de telles données et de s'assurer d'une standardisation optimale des pratiques. Divers pays ont déjà mis en place des registres nationaux d'ECT, notamment l'Écosse depuis 2008 [119], et la Suède depuis 2008 également, avec entre autre le but de monitorer la compliance aux guides de pratique en ECT [7]. Au Danemark, où un registre national général en santé est instauré depuis plusieurs décennies, on a pu extraire des données pertinentes dans le but d'améliorer les pratiques. En effet, l'extraction de données a permis de valider que les pratiques cliniques d'ECT étaient uniformes sur tout le territoire du pays, avec une bonne adhérence aux protocoles; par contre, moins de 4% des départements de psychiatrie utilisent des outils de dépistage cognitif de façon fréquente ou régulière chez leurs usagers [120].

Ce genre de données populationnelles est très utile pour amasser des données cliniques, vu la prévalence rare de ce traitement. On peut ainsi extraire dans les données des 1212 usagers du registre de la Suède que 26% des patients ressentent une diminution subjective de leur mémoire [121]. Les données du registre du Danemark entre 2005 et 2015 ont permis de mettre en évidence l'absence de risque de développer un trouble neurocognitif majeur avec l'ECT [122].

## **Résumé de la problématique et objectifs de la présente étude**

En somme, malgré des données probantes solides concernant l'efficacité et les effets secondaires attendus de l'ECT, l'ECT demeure un traitement rare qui a mauvaise presse, notamment vu son historique et le portrait fait dans les médias et les films. De nombreuses améliorations depuis son invention ont permis de raffiner les techniques de l'ECT, notamment dans le but d'en diminuer les effets secondaires cognitifs. Par contre, peu de données sont disponibles actuellement sur les effets secondaires cognitifs avec les techniques modernes de l'ECT.

De plus, pour améliorer la standardisation de la pratique d'ECT et pour s'assurer d'une pratique la plus sécuritaire possible, il est pertinent de mettre en place un registre des traitements d'ECT au Québec, comme ce qui est fait dans certains pays scandinaves. Vu l'absence de données claires sur les effets secondaires cognitifs des techniques modernes d'ECT, il est difficile, pour l'instant, de statuer sur le ou les meilleurs tests cognitifs à intégrer à un tel registre, et à recommander pour la pratique clinique. Il n'y a d'ailleurs pas de consensus sur les tests à utiliser dans la littérature scientifique actuelle.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer les effets secondaires cognitifs les plus fréquents de l'ECT à court et long terme, avec ses techniques modernes, afin de proposer des recommandations d'évaluation et de suivi appropriés. Plus spécifiquement, on souhaite explorer les effets secondaires cognitifs les plus fréquents chez les personnes recevant un traitement d'ECT, via une revue systématique de la littérature et une méta-analyse. On souhaite de plus décrire l'évolution longitudinale des effets secondaires cognitifs, et explorer les populations à plus grand risque de ces effets secondaires selon certaines caractéristiques de base (p.e. leur âge, le nombre de séances d'ECT, le placement des électrodes, etc.).

On s'attend à ce que les déficits cognitifs avec les techniques modernes soient peu importants, avec une évolution favorable, comme ce qui est actuellement décrit dans la littérature bien que celle-ci inclut pour le moment également des techniques moins actuelles, reconnues pour des effets délétères sur certains domaines cognitifs.

Enfin, on souhaite répertorier les tests de dépistage cognitifs permettant aux cliniciens de faire un suivi optimal des domaines cognitifs touchés par l'ECT, de décrire les propriétés psychométriques de ces derniers, et si possible, de déterminer le temps de suivi cognitif post-ECT optimal.

En ce sens, une revue systématique de la littérature et une méta-analyse ont été entreprises, en mettant le focus sur la littérature la plus récente ; il a été décidé d'exclure les études publiées avant l'an 2000, et les études incluant des ondes sinusoïdales, qui sont reconnues pour des effets secondaires cognitifs plus importants et qui ne sont plus utilisées en Amérique

du Nord. Les résultats de la recherche sont présentés sous forme d'un article, en voie de publication, et discutés plus longuement dans la section Discussion.



## Chapitre 2 – Article

### **Current practices of Electroconvulsive therapy in mental disorders: a systematic review and meta-analysis of short and long-term cognitive effects**

#### Authors

Marilyne Landry, MD<sup>1</sup>, Alexander Moreno, Ph.D.<sup>2,3</sup>, Simon Patry, MD, FRCPC<sup>1,4,5,6</sup>, Stephane Potvin, Ph.D.<sup>1,5</sup>, and Morgane Lemasson, Ph.D.<sup>1,4,5,7</sup>

#### Affiliations

<sup>1</sup> Department of Psychiatry, Université de Montréal

<sup>2</sup> Department of Psychology, Université de Montréal

<sup>3</sup> Centre for Interdisciplinary Research in Rehabilitation of Greater Montreal (CRIR), Notre-Dame Hospital, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

<sup>4</sup> Centre d'excellence en électroconvulsivothérapie du Québec (CEECTQ), CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

<sup>5</sup> Centre de recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal (IUSMM), CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

<sup>6</sup> Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec (IUSMQ)

<sup>7</sup> Bureau d'information et d'études en santé des populations, Institut national de santé publique du Quebec City, Quebec, Canada

## Abstract

**Background:** Electroconvulsive therapy (ECT) remains one of the most effective treatments for major depressive disorder, but uncertainties persist regarding the best cognitive tests to be included in ECT follow-up. To achieve a consensus, it is essential to determine the cognitive domains affected by ECT and the clinical utility of the tests.

**Objectives:** We aim to describe the most important cognitive side effects of ECT and describe the cognitive tests used in ECT follow-up, in order to determine the most optimal follow-up of ECT cognitive side effects.

**Methods:** The current study is a systematic review and meta-analysis of the most frequent cognitive side effects following ECT. We searched studies published from 2000 to September 2017 in English and French-language in Pubmed, EBM reviews, EMBASE and PsycINFO. Standardized cognitive tests were separated into 11 different cognitive domains for analysis. Comparisons between cognitive measures included pre-ECT baseline with post-ECT cognitive measures at three times: PO1 – immediately post-ECT (within 24h after last ECT); PO2 – short-term (between 1-28 days after last ECT); PO3 – long-term (at least one month after last ECT). We conducted several analyses to pinpoint populations at higher risk; by looking for correlations between cognitive results and age, number of ECT sessions, and electrode placement.

**Results:** A total of 91 studies published from 2000, with an aggregated sample of 3762 individuals were included. We found no significant changes in global cognitive status with Mini-Mental State Examination (MMSE) immediately post-ECT. Although results showed high heterogeneity in-between studies, Hedges'  $g$  revealed small to medium effect sizes for short-term effects post-ECT, with individuals presenting a decrease in autobiographical memory, verbal fluency, and verbal memory. Verbal fluency problems showed an inverse correlation with age, with younger adults showing greater deficits. In the long-term following ECT, there is an improvement on almost all cognitive domains. The MMSE is the most common screening test used in ECT, but its clinical utility is extremely limited to track post-ECT cognitive changes.

Conclusions: There is a lack of standardisation in the choice of cognitive tests and optimal cognitive timing. Cognitive assessment for ECT purposes must include autobiographical memory, verbal fluency and verbal memory to effectively track cognitive changes and guide clinical decisions. It is essential to include cognitive testing pre and post-ECT in routine ECT follow-up.

#### List of Abbreviations

ECT: Electroconvulsive Therapy

BT: Bitemporal

BF: Bifrontal

RUL: Right Unilateral

mC: millicoulombs

MMSE: Mini-Mental State Examination

MoCA: Montreal Cognitive Assessment

D-KEFS: Delis-Kaplan Executive Function System

COWA: Controlled Oral Word Association Test (= COWAT)

WSCT: Wisconsin Sorting Cards Test

AMI: Autobiographical Memory Interview

AMI-SF: Autobiographical Memory Interview – Short Form

CAMI-SF: Columbia Autobiographical Memory Interview – short form

RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test

HVLT-R: Hopkins Verbal Learning Test - Revised

ROCF: Rey-Osterrieth Complex Figure Test

BVMT-R: Brief Visuospatial Memory Test - Revised



## Introduction

Electroconvulsive therapy (ECT) represents an essential treatment for many treatment-resistant psychiatric conditions, mainly depressive disorders, schizophrenia, and bipolar disorders [90]. Its effectiveness is no longer to prove, with the evidence accumulated over the last 80 years; it is the most effective treatment for severe depressive disorder [123, 124]. Recent clinical guidelines recommend ECT for depressive disorder as a second-line treatment, except for several clinical indications where it could be presented as a first-line treatment (mainly acute suicidality, psychotic features, catatonic features, or according to patients' preferences) [5]; and for bipolar disorder as a second-line treatment for both manic episodes, and bipolar depression [31].

Despite strong scientific evidence of its efficacy and the techniques refinements, ECT remains a rare treatment and its use is in decline in the last four decades [1], partly because of the stigma surrounding it, and partly because of fears of possible adverse effects [3, 107, 114]. Because cognitive side effects is a key element to guide decision-making for the patients and the clinicians, this domain has been a focus of research, mainly the possible impact of ECT on retrograde amnesia and autobiographical memory [101]. Although immediately post-ECT, a majority of patients subjectively report some form of amnesia (between 51 and 79%, depending on electrode placement, electrical charge, and cognitive state pre-ECT [110]); long-term cognitive tests tend to show an improvement on most cognitive domains [69]. A previous meta-analysis on ECT-induced cognitive effects for depressive disorder found that most of the cognitive deficits were limited to the first three days after ECT [87]. Still, there is an important difference on the extent of post-ECT side effects and memory loss, especially between self-reported and objective cognitive assessment [112, 125].

Important differences persist in ECT uses and techniques around the world, and critics remain about the lack of collection of clinical outcomes and cognitive effects [126]. Current ECT practices, such as the withdrawal of sine waves that were highly linked to autobiographical memory deficits [69, 127], and the use of brief and ultra-brief pulse width [128], might have fewer cognitive impacts, but have not yet been studied separated from older ECT techniques.

Indeed, previous meta-analysis on ECT-induced cognitive effects did not discriminate for modern ECT techniques (i.e. non-exclusion of sine wave) [87]. Cognitive deficits also seem to differ in regards to electrode placement [69], patients' age [129], number of ECT sessions [107], and persisting psychiatric symptoms after ECT [129].

Thus, an important debate persists on ECT-induced cognitive adverse effects [130, 131], and multiple confounding factors further complicate the cognitive evaluations in patients receiving ECT [101]. In this context, according to international recommendations, cognitive assessments should be an integral and routine part of ECT treatments and follow-up [5, 132]. Different subjective and objective tests have been used to assess cognitive effects and complaints [87, 112]. If ECT experts call for the use of standardized, brief and easy to use cognitive tests in clinical settings, the question remains about the nature of the tests and the most optimal clinical follow-up, with the current, modern ECT technique that we use [131, 133].

Our primary objective is to systematically review and meta-analyze the most important cognitive side effects related to ECT with our current practices in individuals with mental disorders. As secondary objectives, we aimed to describe the longitudinal evolution of cognitive side effects and to examine the potential influence of basic clinical characteristics (e.g., age of participants, electrode placement options and the number of ECT sessions) on results, in order to explore populations at greater risks of cognitive deficits. To determine the most optimal cognitive tests for clinical practice of ECT, we provide a list of screening and diagnostic cognitive tests used in clinical ECT practice, describing their psychometric properties and usage practices.

## Methods and materials

The methodology described in Systematic review and meta-analysis methodology and the PRISMA protocol were followed [134, 135]. The study was registered on Prospero before data extraction – CRD42018085654 [136].

- Search strategy and Selection criteria

We searched for English or French-language studies in PubMed, EMBASE, EBM reviews, and PsycINFO from 2000 to September 2017. We had the support of a specialised librarian in mental health to refine our search strategy. The final search included the following terms: “Electroconvulsive Therapy”, “Electroconvulsivotherapy”, or “Electroshock[s]”. To capture the effects on cognition, we included the terms “innocuity”, “adverse effect[s]”, “side effect[s]”, “cognitive”, “neuropsychology”, or “neuropsychological”.

All quantitative studies measuring cognition before and at least one time after ECT using standardized screening or neuropsychological tests were included in our analysis. As such, comparative studies, randomized controlled trials, longitudinal cohort trials and case-control trials were eligible for inclusion. There were no exclusion criteria based on diagnosis, age or medical/psychiatric comorbidities. The cut-off from 2000 was decided in order to target the most current ECT practices. All articles in French or English were included.

Exclusion criteria were: i) studies on animals; ii) articles unavailable in French nor in English; iii) articles published before 2000; iv) comments or letters to the editor; v) grey literature; vi) conference abstracts. We also excluded studies using sine wave, as this type of electrical current is well-known for its more important cognitive side effects [69] and isn’t used in Canada or the USA anymore [90]. Studies done exclusively on maintenance ECT were also excluded.

- Data extraction and Recorded variables

References were classified using Endnote software and duplicates were removed. Two reviewers (MLa and AM – a psychiatrist and a neuropsychologist), based on the inclusion criteria, screened independently all titles and abstracts to identify relevant and eligible studies. The second step was a full-text screening of all retained studies, done also independently by the same two reviewers. The studies that complied with our inclusion criteria after full read were retained for data extraction. In case of insufficient information to determine compliance, studies were included for the second step for confirmation. Discrepancies were resolved by a third reviewer (MLe – a professor in psychiatry).

The following information from each article was extracted in a data collection form using Excel: Study information (study design, study objectives, sample size); Clinical information (mean age, sex, ethnicity, diagnosis, comorbidities, disorder severity, disorder duration, number of previous episodes, status of resistance to treatment, medication, clinical outcome); ECT parameters (Electrode placement, protocol to determine electrical charge, mean charge (in mC), number of ECT sessions, previous use of ECT, use of maintenance ECT, and other electrical parameters, anesthetics); and cognitive information (cognitive domains tested, cognitive tests used, cognitive outcome at several time points). The information was mainly extracted by one reviewer (MLa) then validated by the neuropsychologist in our team (AM).

- Cognitive domains

To determine which neuropsychological tests and their sub-scores would be assigned to which cognitive domain, the authors based their final decisions on test classification according to Lezak et al. [97], and other meta-analytic studies on cognition from our research team [98-100].

The neuropsychological tests measured within each of the studies selected were grouped according to 11 cognitive domains, namely global cognition, attention/working memory, autobiographical memory, executive functions, processing speed, verbal fluency, verbal learning, verbal memory, visual learning, visual memory and visuospatial abilities. Examples of neuropsychological tests included in each domain are presented in Table 1 for summary of PO2 and PO3 results, and in Table 2 for more details on psychometric properties of the selected tests.

- Statistical Analysis

*Comprehensive Meta-Analysis* Version-2 was used to calculate effect size estimates of the differences in cognitive scores (mean and standard deviation) pre- and post-ECT [137]. The effect size estimates were calculated using Hedges' unbiased  $g$ , which corrects for bias from

small sample sizes [138]. Effect size estimates were calculated for each of the 11 cognitive domains analysed. The primary analysis consisted of comparison of pre-ECT to post-ECT at different time points to explore impact of ECT on different cognitive domains. Post-ECT cognitive results were separated into three timepoints (the decision for the time points cut-off was determined on the distribution found in our selected studies):

- Immediately (PO1: within 24h of the last ECT treatment);
- Short-term (PO2: 1-28 days after last ECT treatment);
- Long-term (PO3: over 1 month after last ECT treatment);

The direction of the effect size was considered positive if cognitive performance was impaired by ECT, and negative, if cognitive performance was improved after ECT. Following the conventional standard of Cohen [139], effect size estimates of 0.2, 0.5 and 0.8 were considered as small, moderate and large, respectively.

Within each of the included studies, a mean effect size estimate for a particular cognitive domain (e.g. executive functions) was calculated by aggregating effect size estimates of neuropsychological tests that measured this particular cognitive domain (e.g. WCST, Stroop interference). This mean effect size estimate was then considered to represent the study's effect size estimate of that particular cognitive domain.

The composite effect size estimates for each of the 11 cognitive domains were then calculated by aggregating the effect size estimates from each study. It is more legitimate to aggregate effect size estimates when effect sizes are homogeneous. Heterogeneity among effect size estimates was assessed with the Q statistics [140] with magnitude of heterogeneity being evaluated with the  $I^2$  index [141]. As the database was characterized by high heterogeneity (see below), we employed random-effects, which are more conservative than fixed-effect models, and appear to better address heterogeneity between studies and study populations [142]. To reduce heterogeneity, a composite effect size of all studies was calculated and a cut-off of two standard deviations away from this composite effect size was enforced to exclude outlier results.

To estimate the effect of categorical and continuous variables on the cognitive effects of ECT, we performed sub-analyses and meta-regression analyses, respectively. The influence of the following variables was investigated: i) electrode placement, as there is already strong evidence that electrode placement has an impact on for cognitive side effects [69]; ii) clinical improvement with ECT [129]; iii) age [129]; and iv) number of ECT sessions, as concerns remain about cumulative cognitive deficits with successive ECT sessions, even though a large retrospective cohort study showed no impact of number of sessions on cognitive deficits [107]. Meta-regression analyses were restricted to the cognitive domains that were shown to be impaired by ECT.

Finally, the possibility of publication bias was examined with Begg and Mazumdar's rank correlation test, and visual inspection of funnel plot [143]. The global cognition measure (e.g. The Mini-Mental State Examination (MMSE)) was used for the estimation of publication bias.

## Results

### - Studies characteristics

A total of 1934 studies were identified at first through our database searching; after duplicates removal, 1798 remained. All 1798 titles and abstracts were screened, in which 1582 were excluded during this first step (see figure 3), the main reason being offtopic. A total of 216 studies remained for full-text assessment, of which 125 were excluded; main reasons for exclusion at that point were the absence of standardised cognitive testing, the lack of information on ECT technique, or the data provided being incomplete or unavailable. Before exclusion, emails were sent to various authors to try and obtain more information on either cognitive results or ECT technique. Finally, 91 studies including an aggregated sample of 3762 individuals, were included for systematic review and meta-analysis.

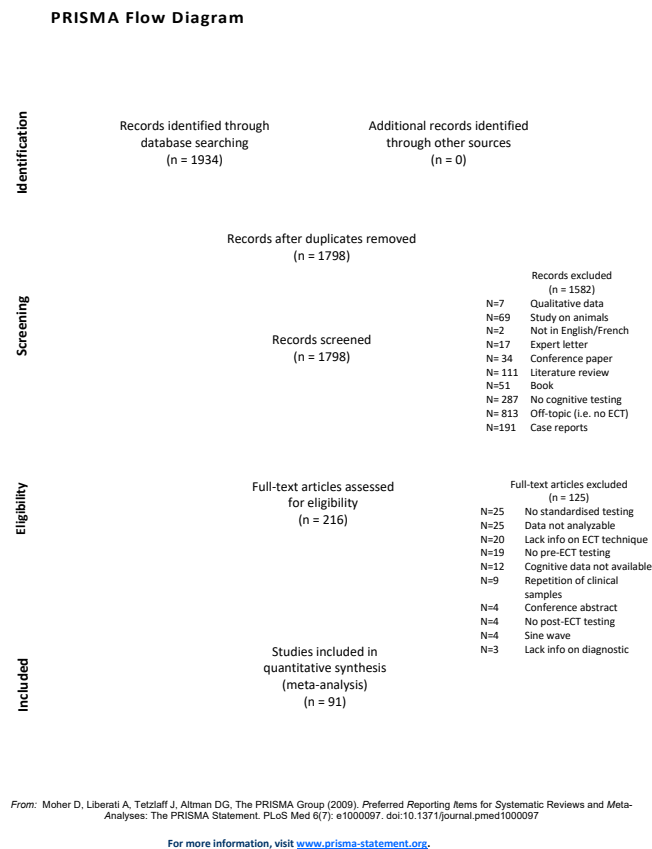


Figure 2. – PRISMA flow diagram

## - Cognitive tests and cognitive domains

Regarding cognitive tests, 197 different tests and subtests were listed in the retained studies but only 29 were retained and divided into 11 cognitive domains for analysis. The MMSE was retained as the only screening test for global cognitive functioning, because other screening tests, such as the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test, were not frequently used in retained studies to be included for meta-analysis.

<i>Cognitive Domain</i>	<i>Cognitive tests</i>	<i>N</i>	<i>N</i>	<i>Short term PO2</i>	<i>Long term PO3</i>
<i>Global Cognitive Functioning - Screening</i>	MMSE	35	1558	=	▲▲
<i>Attention and Working Memory</i>	Digit Span – Forward	13	516	=	=
	Digit Span – Backward	10	339		
	Digit Span Total	7	186		
<i>Executive Functions</i>	D-KEFS – Color word interference 3 (inhibition)	2	127	▲	▲
	D-KEFS - Tower Test	3	181		
	WSCT – Perseverative errors	4	67		
	WSCT – Categories	4	111		
	Stroop – Interference score	7	161		
<i>Speed of Processing</i>	Trail Making Test – A	19	638	=	▲
	Trail Making Test – B	15	495		
	Digit Symbol	4	74		
	D-KEFS – Color naming	3	181		
	D-KEFS – Word reading	2	127		
<i>Autobiographic Memory</i>	Autobiographical Memory Interview (AMI)	4	247	▼	=
	AMI – Short Form (AMI-SF)	5	190		
	Columbia Autobiographical Memory Interview – Short Form (CAMI-SF)	4	254		
<i>Verbal Fluency</i>	D-KEFS – Verbal fluency test FAS	10	479	▼	▲
	COWA	5	316		
	Verbal fluency task – Phonological	5	143		
	Verbal fluency task - Semantic	6	152		
<i>Verbal Learning</i>	RAVLT – Learning trials	9	378	=	▲
	HVLT-R – Learning trials	8	407		
<i>Verbal Memory</i>	RAVLT – Delayed recall	11	532	▼	▲
	HVLT-R – Delayed recall	6	357		
<i>Visual Learning</i>	ROCF – Immediate recall	4	243	=	▲
	BVMT-R – Learning	4	202		
<i>Visual Memory</i>	ROCF – Delayed recall	6	348	=	▲
	BVMT-R – Delayed recall	3	171		
<i>Visuospatial Abilities</i>	ROCF - Copy	5	257	=	n/a

Legend:

n      Number of studies included  
N      Number of patients included  
n/a     Data not available for analysis

Effect sizes (Hedge's g) of 0.2, 0.5 and 0.8 were considered as small, moderate and large

▲▲     Moderate improvement  
▲      Small improvement  
=      Insignificant or no effect  
▼      Small decrease

Tableau 1. – Cognitive tests divided by cognitive domains, as meta-analysed



<i>Cognitive domains</i>	<i>Tests</i>	<i>Psychometric parameters Characteristics</i>	<i>Internal consistency</i>	<i>Inter-rater reliability</i>	<i>Test-Retest reliability</i>	<i>Available Free ?</i>	<i>Administration time</i>	<i>Special formation needed</i>
<i>Global Cognitive Functioning - Screening</i>	MMSE	Tests orientation, short-term memory, attention, language, praxis and visuospatial abilities Available in multiple languages online; online version available Low sensitivity (63.4%) and specificity (65.4%) for MCI <sup>[38]</sup>	==▲ <sup>[39]</sup>	▲▲ <sup>[39]</sup>	▲▲ <sup>[39]</sup>	Yes	5-15 min	None
<i>Attention and Working Memory</i>	Digit Span – Forward Digit Span – Backward Digit Span Total	Available on their own or part of IQ testing. Forward subtest tests attention efficiency; backward subtest tests the working memory <sup>[27]</sup>	▲▲	▲▲	Total: ▲▲ others: ▲	No – part of several memory or intelligence batteries	5-10min	Used mainly by neuropsychologists
<i>Executive functions</i>	D-KEFS – Color word interference 3 (inhibition) D-KEFS – Tower Test	Stroop variant that tests inhibition capacities of an automatic response, and cognitive flexibility <sup>[40]</sup> Tests planning, organisation, rule learning and inhibition <sup>[40]</sup>	▲ =	N/A	▲ ▼	No	5 min 5 min	D-KEFS kit necessary for scoring Used mainly by neuropsychologists
	WSCT – Perseverative errors WSCT – Categories	Examines executive functions, capacity to form abstract concepts, cognitive flexibility and use feedback <sup>[27]</sup>	=▲	▲▲	=▲	No	15-30 min for whole WSCT	Used mainly by neuropsychologists
	Stroop – Interference score	Measures the selective attention and cognitive control, which permits a person to maintain a specific goal in mind and suppress the habitual response <sup>[27]</sup>	▲▲	▲	▲▲	No	5 min	Used mainly by neuropsychologists
<i>Speed of processing</i>	Trail Making Test – A Trail Making Test – B Digit Symbol	Tests speed of processing, attention and cognitive flexibility TMT-A has a higher recall bias. Tests speed of processing and attention <sup>[27]</sup> Subtest of Weschler Adult Intelligence Scale	▼ ▲ ▲▲	▲▲ ▲▲	▼ ▲	No	5-10 min 5 min	Part of D-KEFS: Used mainly by neuropsychologists Used mainly by neuropsychologists
	D-KEFS – Color naming (CWIT 1) D-KEFS – Word reading (CWIT 2)	Both subtests examine planning, organisation, rule learning and inhibition <sup>[40]</sup>	▲ ▲	N/A	▲ ▲	No	5 min 5 min	D-KEFS kit necessary for scoring
<i>Autobiographic Memory</i>	Autobiographical Memory Interview (AMI) AMI – Short Form (AMI-SF) Columbia Autobiographical Memory Interview – Short Form (CAMI-SF)	Tests for retrograde amnesia (amnesia of events preceding the illness/treatment); semi-structure interview with exploration of 3 life-periods (childhood, early adult life and recent events) The AMI-SF was developed for ECT cognitive follow-up; more structured interview <sup>[41]</sup>	N/A	N/A	N/A	AMI-SF: Yes	30-50 min AMI-SF: 30 min	Used mainly by neuropsychologists AMI-SF: Developed for ECT cognitive follow-up; manual available
<i>Verbal fluency</i>	D-KEFS – Verbal fluency test FAS	Examines the fluent productivity in the verbal domain	▲▲	N/A	▲▲	No	5-10 min	D-KEFS kit necessary for scoring
	COWA Verbal fluency task – Phonological Verbal fluency task – Semantic	Examines the fluent productivity in the verbal domain	▲▲	▲▲	▲-▲▲	No	5 min	Information available online, but used mainly by neuropsychologists
<i>Verbal learning</i>	RAVLT – Learning trials HVLRT – Learning trials	Assesses of verbal learning, immediate memory span and susceptibility to interference Briefly assesses of verbal learning and memory	▲▲ ▼	N/A	=▲ ▼	No	Whole kit 10-15 min 10 min	Used mainly by neuropsychologists Used mainly by neuropsychologists
<i>Verbal memory</i>	RAVLT – Delayed recall HVLRT – Delayed recall	Assesses of verbal learning and memory, new verbal learning and susceptibility to interference Briefly assesses of verbal learning and memory	▲▲ ▼=	N/A	=▲ ▼=	No	Whole kit 10-15 min 10 min (+ 20-25 min delay)	Used mainly by neuropsychologists Used mainly by neuropsychologists
<i>Visual learning</i>	ROCF – Immediate recall	Examine visual memory and visuospatial construction abilities	▲▲	▲▲	▲	No	10-15 min (+3 min delay)	Used mainly by neuropsychologists
	BVMT-R – Learning	Examines visual learning and memory in a 3-tries of immediate recall of simple geometric visual designs	=▲	▲▲	=▲	No	15 min	Used mainly by neuropsychologists
<i>Visual memory</i>	ROCF – Delayed recall	Examine visual memory and visuospatial construction abilities	▲▲	▲▲	▲▲	No	10-15 min (+30 min delay)	Used mainly by neuropsychologists
	BVMT-R – Delayed recall	Delayed recall of the simple geometric visual designs after a 25 min delay (of distracting tasks)	▲▲	▲▲	=▲	No	<10 min (+25 min delay)	Used mainly by neuropsychologists
<i>Visuospatial abilities</i>	ROCF – Copy	Examine visual memory and visuospatial construction abilities <sup>[40]</sup>	=▲	▲▲	▲	No	10-15 min	Used mainly by neuropsychologists

Legend: Internal consistency, inter-rater reliability and test-retest reliability are presented with Pearson *r* coefficient factor [144].

- High: 0.80-0.89 ▲▲
- Adequate: 0.70-0.79 ▲
- Marginal: 0.60-0.69 =
- Low: <0.60 ▼

Note: The right to use the different tests listed here can vary according to country, state, professional credentials, etc. These data come from neuropsychological studies, not specific to ECT patients. All cognitive tests need a basic formation to be administered correctly.

Tableau 2. – Psychometric properties of selected cognitive tests

### Immediately after ECT: Results at PO1

At the PO1 timepoint, ECT had no impact on global cognitive function, as measured with the MMSE [12 arms; Hedge's  $g=0.130$ ; 95% confidence interval: -0.162 to 0.421;  $p=0.383$ ;  $I^2=87.7\%$ ]. There was no sufficient data to examine the effects of ECT on the other cognitive domains at PO1 timepoint. Begg and Mazumdar's test revealed no publication bias ( $\tau=0.212$ ;  $p=0.337$ ) (Figure 4).

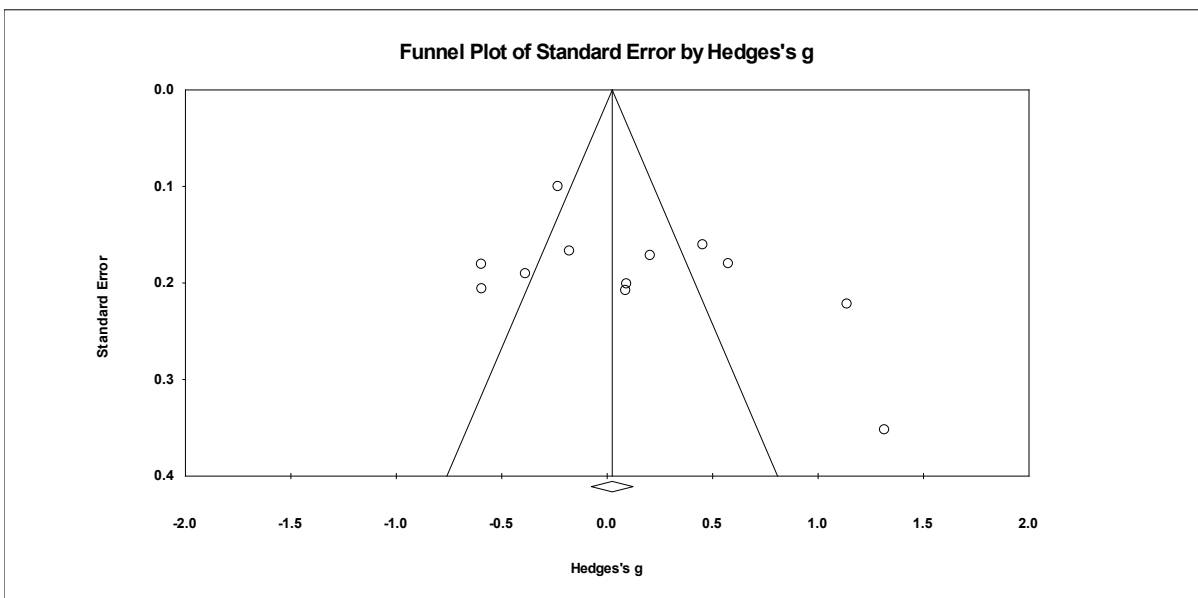


Figure 3. – Publication bias estimation using the MMSE total score at PO1 timepoint

### Short-term: Cognitive effects at PO2 timepoint

At the PO2 time-point, post-ECT performance was significantly worse, relative to pre-ECT, in the case of autobiographical memory, verbal fluency and verbal memory. Effect size estimates were small-to-moderate in all three cases. Conversely, ECT had no significant impact on global cognition, attention/working memory, processing speed, verbal learning, visual learning, visual memory and visuospatial abilities. ECT was associated with a small improvement in executive functions. Apart from the processing speed, results were heterogeneous for all the other

cognitive domains. Begg and Mazumdar's test revealed no publication bias (tau=0.161; p=0.202) (Figure 5). During analysis, very few studies were excluded due to outlier results.

<i>Cognitive domains</i>	<i>Study arms</i>	<i>Hedges' g</i>	<i>95% CI</i>	<i>p-value</i>	<i>Heterogeneity (I<sup>2</sup>)</i>
Global cognitive screening	31	-0.008	-0.148 / 0.132	0.907	86.3%
Attention / working memory <sup>1</sup>	16	-0.113	-0.238 / 0.012	0.075	65.2%
Autobiographical memory <sup>2</sup>	13	<b>0.370</b>	0.145 / 0.595	0.001	87.7%
Executive functions	12	<b>-0.205</b>	-0.331 / -0.080	0.001	56.9%
Processing speed <sup>3</sup>	17	0.036	-0.047 / 0.119	0.396	27.0%
Verbal fluency	26	<b>0.307</b>	0.197 / 0.418	0.0001	75.4%
Verbal learning	20	0.140	-0.035 / 0.315	0.116	88.3%
Verbal memory	20	<b>0.288</b>	0.098 / 0.477	0.003	90.4%
Visual learning	9	0.008	-0.142 / 0.159	0.914	73.3%
Visual memory	11	-0.010	-0.205 / 0.186	0.924	84.6%
Visuospatial abilities	6	0.074	-0.166 / 0.314	0.545	81.5%

<sup>1</sup> After exclusion of Ghaziuddin et al. (2000); <sup>2</sup> after exclusion of Kessler et al. (2014) because of possible diagnostic bias leading to outlier results; <sup>3</sup> after exclusion of Sienaert et al. (2010) Significant results (p<0.05) are in bold.

Tableau 3. – Short term results (PO2)

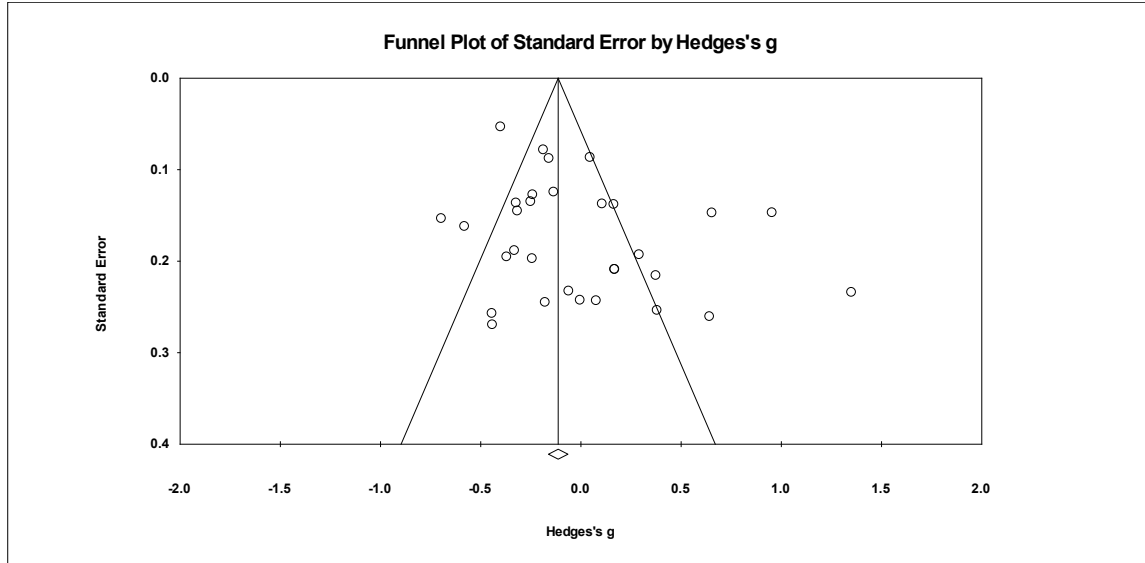


Figure 4. – Publication bias estimation using the MMSE total score at PO2 timepoint

#### Sub-analyses on autobiographical memory (PO2)

Given the detrimental effects of ECT on autobiographical memory, verbal fluency and verbal memory, sub-analyses were performed in the case of these 3 cognitive domains. For autobiographical memory, we found no influence of age on results across studies (slope= 0.015;  $p=0.203$ ). Likewise, the number of ECT sessions had no influence on results (slope= - 0.053;  $p=0.405$ ). Interestingly, we found a significant difference between electrode placement options ( $Q=13.2$ ;  $p=0.004$ ). Indeed, in the case of the BF placement option, the effect size estimate was moderate [BF (2 arms);  $g=0.483$  (-0.125 to 1.091);  $p=0.119$ ]. For BT (1 arm) and RUL (6 arms), the effect size estimates were small and non-significant [BT (1 arm):  $g=0.129$  (-0.746 to 1.004);  $p=0.772$ ] [RUL (6 arms):  $g=0.258$  (-0.092 to 0.608);  $p=0.149$ ].

### Sub-analyses on verbal fluency (PO2)

In the case of verbal fluency, the number of ECT sessions had no influence on results across studies (slope= -0.075;  $p=0.128$ ). Likewise, no effect of electrode placement was observed ( $Q=4.1$ ;  $p=0.252$ ). Interestingly, we found that patient's age was significantly and negatively associated with effect size estimates across studies [slope= -0.014 (-0.021 to -0.007);  $p=0.0002$ ] (see Figure 6), with small to moderate negative impact in people under 60 years old.



Figure 5. — Regression of Age on Hedge's for verbal fluency

### Sub-analyses on verbal memory (PO2)

In the case of verbal memory, patient's age had no influence on results across studies (slope= -0.003;  $p=0.740$ ). Likewise, results across studies were not influenced by the number of ECT sessions (slope= -0.075;  $p=0.127$ ). Interestingly, a significant of electrode placement on results across studies was observed ( $Q=12.7$ ;  $p=0.002$ ). For BF and BT, the effect size estimates were non-significant [BF (2 arms):  $g= -0.057$  (-0.686 to 0.573);  $p=0.860$ ] [BT (2 arms):  $g=0.169$  (-0.451 to 0.789);  $p=0.593$ ], while there was a small effect (trend level) in the case of RUL [RUL (9 arms):  $g=0.257$  (-0.044 to 0.558);  $p=0.095$ ].

### Long-term: Cognitive effects at PO3 timepoint

For long-term results, cognitive performances had significantly increased compared to pre-ECT, for executive functions, processing speed, verbal fluency and verbal learning, verbal memory, visual learning, visual memory, and global cognition. Effect size estimates were moderate in the case of global cognition; small-to-moderate, in the case of executive functions and visual memory; and small, in the case of processing speed, verbal fluency, verbal learning, verbal memory and visual learning. Conversely, ECT had no significant impact on attention/working memory and autobiographical memory. Apart from visual learning, results were heterogeneous for all the other cognitive domains. Begg and Mazumdar's test revealed no publication bias ( $\tau = -0.233$ ;  $p = 0.207$ ) (Figure 7).

<i>Cognitive domains</i>	<i>Study arms</i>	<i>Hedges' g</i>	<i>95% CI</i>	<i>p-value</i>	<i>Heterogeneity (I<sup>2</sup>)</i>
Global cognitive screening	16	<b>-0.481</b>	-0.612 / -0.350	0.0001	57.0%
Attention / working memory	12	-0.087	-0.235 / 0.061	0.251	59.7%
Autobiographical memory	9	0.076	-0.355 / 0.507	0.729	94.2%
Executive functions	8	<b>-0.360</b>	-0.490 / -0.230	0.0001	43.8%
Processing speed <sup>1</sup>	11	<b>-0.246</b>	-0.421 / -0.072	0.006	73.3%
Verbal fluency	17	<b>-0.265</b>	-0.402 / -0.129	0.0001	69.9%
Verbal learning	14	<b>-0.293</b>	-0.468 / -0.118	0.001	80.5%
Verbal memory	15	<b>-0.216</b>	-0.347 / -0.085	0.001	71.8%
Visual learning	6	<b>-0.219</b>	-0.326 / -0.113	0.0001	0%
Visual memory	7	<b>-0.432</b>	-0.661 / -0.204	0.0001	76.6%

<sup>1</sup> After exclusion of Sienaert et al. (2010) because of outlier results. Significant results ( $p < 0.05$ ) are in bold.

Tableau 4. – Cognitive effects of ECT at PO3 timepoint

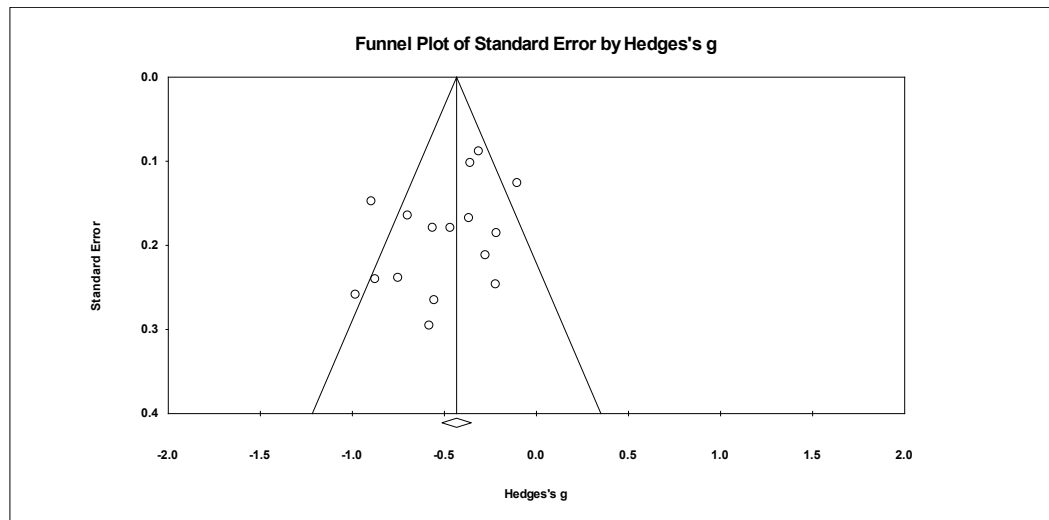


Figure 6. – Publication bias estimation using the MMSE total score at PO3 timepoint

#### Sub-analyses on global cognitive screening (MMSE) (PO3)

In the case of MMSE, patient's age had no influence on results across studies (slope=0.003;  $p=0.651$ ). Likewise, results across studies were not influenced by the number of ECT sessions (slope= -0.027;  $p=0.431$ ). Finally, electrode placement had no influence on results across studies ( $Q=5.7$ ;  $p=0.129$ ).

#### Study quality

We assessed study quality using the Quality assessment tool for quantitative studies from the Effective Public health Practice project; on 91 studies, only a quarter of the studies included were of high quality (24/91), the majority being of moderate to low quality [145], mainly for lack of blinding, high drop-outs and study designs.

## Discussion

We presented a systematic review and meta-analysis of the short and long-term cognitive effects of ECT. To our knowledge, this is the first meta-analysis focusing on modern ECT techniques and on all mental disorders indicated for ECT. We were also able to include more long-term results than previous literature, and autobiographical memory could be analysed in our study, which was not done in the previous meta-analysis [87].

Our first objective was to determine the most important cognitive side effects with ECT. The results we found here are consistent with previous literature. Immediately after the last ECT treatment (within 24h of the last treatment - PO1), results showed no significant impact on global cognitive status with MMSE. Analysis with other cognitive tasks could not be done at this timepoint due to lack of cognitive data. Short-term negative impacts (less than one month after last ECT treatment – PO2) were seen on autobiographical memory, verbal fluency and verbal memory [87, 106]. Previous literature on objective cognitive testing report a temporary impairment in some cognitive functions, such as executive functions and retrograde memory; while other functions improve [125, 127]. Our data showed short-term improvement on executive functions, which was not clear in previous literature [87]. The meta-analysis of Semkovska and McLoughlin in depressive disorders found that most cognitive abnormalities, found in two-thirds of cognitive tasks, for instance in MMSE, and some cognitive tasks for verbal learning, verbal memory and verbal fluency, were mostly limited to the first three days after the last ECT treatment [87]. In that study, unfortunately, no autobiographical memory test was retained for analysis, which limits our comparison on that cognitive domain.

Our secondary objective was to describe the longitudinal evolution of ECT cognitive side effects. Long-term results (over one month after last ECT treatment – PO3) highlighted here were also consistent with previous literature, with slight improvement on most cognitive domains compared to pre-ECT. As the results on autobiographical memory were very heterogenous, we must be cautious with the interpretations. The high heterogeneity makes it difficult to predict retrograde memory impairments post-ECT, except perhaps for patients under BF ECT, although those results were not significant. Previous literature regarding long-



term cognitive testing post-ECT tend to show also an improvement on most cognitive domains for the majority of patients, especially a global cognitive improvement showed on MMSE, and other tasks such as Digit Symbol, a verbal learning task, visual memory tasks and one subtask of the Stroop [87, 107]. However, some analysis revealed that some patients seem to suffer long-term retrograde amnesia, especially with BT ECT [69], which could not be investigated in the previous meta-analysis [87]. These variations could be due in part to the ECT parameters used. For example, sine waves are consistently showing worse cognitive adverse effects [69]. Modern methods tend to reduce cognitive impairment [107, 112, 124].

Another secondary objective was to pinpoint the populations at greater risks of cognitive impairment; for which we underwent subanalysis with patients' age, number of ECT sessions, and electrode placement. Post-ECT psychiatric state, or the persistence of psychiatric symptoms after ECT, could not be correlated with cognitive status due to lack of data and high heterogeneity of the existing data. The total number of ECT sessions did not seem to correlate with any cognitive deficits, which is coherent with previous literature [107]. Electrode placement, mainly BF and BT, seemed more related to cognitive deficits in autobiographical memory and verbal memory, but most results were not significant. This is also consistent with previous literature: a randomised-controlled trial comparing head-to-head the three electrode placement had showed no significant difference on global cognitive status (MMSE) nor on executive functions; RUL placement was not significantly superior on cognitive profile compared to the other placements in that study [55]. Regarding age, we were able to highlight an inverse relationship of verbal fluency deficits and age, but not on other cognitive domains. Previous studies had also showed significant impairment of verbal fluency in teenagers treated with ECT [146], but the inverse correlation showing a significant small-to-moderate short-term impact in people under 60 years-old, was not previously clear in the literature [106]. In short, except for the transitory impact of age on verbal fluency, it remains hard to predict which patients could be at greater risk of developing cognitive impairments with ECT.

Our final objective was to determine the most optimal cognitive tests for clinical practice of ECT, for which we listed the different cognitive screening and diagnostic tests used to evaluate the cognitive impacts of ECT. There was a wide range of different cognitive tests and subtests found in the literature: we found 197 different tests and subtests in the literature. As stated earlier, only 29 were retained and divided into 11 cognitive domains for analysis. We also described their psychometric properties (see Table 2) to explore the feasibility of their administration if integrated in the routine clinical ECT follow-up.

The cognitive screening test most frequently used was the MMSE, which was found in 35 studies for 1558 patients. To be a good screening test, a test must be capable of detecting a high proportion of cognitive deficits, even if mild; be easily available and reasonable in cost, be reliable and valid [147]. The MoCA, another screening test, was found in too few studies to be included for analysis, which is unfortunate as when compared head-to-head, MoCA seems to be more accurate than the MMSE to detect post-ECT cognitive impairment [148]. The MoCA is more sensitive and specific than the MMSE for mild cognitive impairment [149]; also, it contains a task on verbal fluency [150], which we found can be temporarily impaired post-ECT.

When we target the cognitive domains that we found can be affected by ECT, mainly autobiographic memory, verbal fluency and verbal memory, only verbal fluency is screened in the MoCA [150]. Other domains would necessitate more thorough evaluations; as we can see listed in Table 2, these other tests are usually used by trained neuropsychologists, necessitate a special training, and are not usually available for free. Only the AMI-SF was developed for post-ECT deficits on autobiographical memory; it is free, and a manual is available so that clinicians can use it in their ECT-practice [151]. Thus, our analysis cannot precise the most optimal test for cognitive follow-up with ECT.

As for the optimal timing of post-ECT cognitive testing, as most cognitive domains affected will improve gradually over time, it seems appropriate to wait at least a few days after the last treatment, if not a month after last treatment [87, 106, 152]. Cognitive tests are not routinely used in ECT practice, and not yet standardised between hospitals and clinicians using ECT [131, 153]. Even though it is difficult to assert the most optimal test to use and when to use it, it

remains crucial to integrate cognitive testing pre and post-ECT; the routine use of cognitive screening and diagnostic tests will help to build cognitive data and to eventually lead to an even better understanding of the risk factors to develop cognitive deficits with ECT.

One step towards better standardisation of ECT practice is the collection of national data on side effects by the creation of national ECT registries, as we have seen in Sweden since 2011 [7, 111, 122] and in Australia with the CARE initiative [154]. Such a registry is also planned in Quebec, Canada to improve our knowledge on ECT practice at a population level.

### Limitations and bias

As with most meta-analysis, this study could be prone to publication bias, especially since we did not include grey literature. We tried to limit these biases by using broad search terms and multiple search engines. We have conducted funnel plots at both PO2 and PO3, which revealed no significant publication bias. We also used random-effect models in our analysis to try to limit biases resulting from heterogeneity. We tried to limit extraction bias [155] by having two different specialists do it, a neuropsychologist and a psychiatrist. Our analysis was rigorously done and PRISMA protocol was followed.

As stated earlier, most studies only included a small number of patients; also, most studies were of low-to-moderate quality; including low quality studies in a meta-analysis can lower the overall quality of the analyses [155, 156]. Unfortunately, as ECT is a rare treatment (roughly 17/100,000 people [1]), meta-analysis is the most pertinent tool to assess such rare events, and excluding studies based on their quality would probably mean lacking the power to detect any cognitive effects.

The inclusion of multiple psychiatric diagnoses could be a confounding factor, as different cognitive deficits are seen with each. For example, major depressive disorder is associated with impairments in attention and working memory, processing speed and executive functions [157, 158], which can persist even after remission [159, 160]. Severe depression could also be linked to impairments in autobiographic memory [103]. Bipolar disorder also can cause

neurocognitive abnormalities extending in euthymia, like impairments in verbal memory, attention, executive functions and psychomotor functioning [161]. Cognitive impairments are also well documented in schizophrenia, with impact in attention, processing speed, memory, executive functions, language and social cognition [162].

The exclusion of subjective tests could be a limitation in this study, which were not included for the sake of synthesis. As stated earlier, discrepancies persist between objective and subjective tests. If all literature reviews based on subjective evaluations agree that some forms of amnesia are present immediately after treatment, the percentage of individuals affected with long-term memory loss varies from studies and over time, depending on a number of factors. Rose et al [110], estimated rates of persistent memory loss in about a third of patients; Chakrabarti et al [163] at 40%, and more recently, study reported an improvement in subjective memory across most domains up to 3-6 months post-ECT [112].

### Conclusion

As seen with previous literature, the modern techniques of ECT did not seem to greatly impair long-term cognition, as most of the ECT-induced cognitive deficits were temporary, showing improvements in almost all cognitive domains after a month post-ECT. The results on autobiographical memory were particularly heterogeneous, even at long-term follow-up; results could vary among studies and be difficult to predict. We were able to highlight that people younger than 60 years old are at greater risk of short-term verbal fluency impairments. As cognitive side effects are a main concern for patients and ECT clinicians, these results are reassuring and validate that most patients will not suffer from long-term cognitive deficits. However, ECT being a rare treatment, the total number of patients tested and included in this meta-analysis remains small; cognitive tests need to be included in routine ECT follow-up and more studies are necessary to pinpoint individual risks for cognitive deficits and the expected evolution. It remains difficult to recommend an optimal cognitive testing with ECT; pre and post-ECT cognitive testing are necessary to show the effect of the intervention but testing before a month post-ECT could show the temporary deficits, and not the long-term picture.

#### Conflict of interest and funding

The authors declare no conflict of interest. In the last three years, SP has been holder of grants from Otsuka Pharmaceuticals and HLS Therapeutics, unrelated to the current study.

(Voir la section Références à la fin du présent document pour l'ensemble des références bibliographiques, dont celles de l'article).

## Chapitre 3 - Discussion générale

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les effets secondaires sur la cognition de l'ECT avec les techniques modernes, à court et à long terme, afin de proposer des modalités d'évaluation et de suivi appropriés. On souhaitait ainsi explorer les effets secondaires cognitifs les plus importants chez les personnes recevant un traitement d'ECT, via une revue systématique de la littérature et une méta-analyse. On souhaitait, de plus, décrire l'évolution longitudinale des effets secondaires cognitifs, et explorer les populations à plus grand risque de ces effets secondaires. Notre hypothèse sous-jacente était que les techniques actuelles devraient être accompagnées d'un profil plutôt bénin d'effets secondaires cognitifs, avec une évolution longitudinale favorable.

Il s'agit, à notre connaissance, de la première méta-analyse portant sur les effets secondaires cognitifs de l'ECT avec ses techniques modernes. Plusieurs différences existent entre notre étude et la littérature antérieure. Premièrement, la méta-analyse la plus importante précédant la nôtre avait évalué la différence pré et post-ECT pour chaque test cognitif, et non par domaines cognitifs, ce qui pourtant semble plus important cliniquement car les tests cognitifs objectifs ne parviennent pas nécessairement à bien rapporter les déficits qui sont rapportés subjectivement par les patients [87, 164]. Nous avons donc fait le choix d'agglomérer les résultats cognitifs par domaines cognitifs (voir Annexe 1 pour la description des différents domaines cognitifs). De plus, nous avons volontairement exclu les études incluant des ondes sinusoïdales, car cela ne fait plus partie des pratiques de l'ECT en Amérique du Nord depuis plus de 30 ans tel que décrit précédemment.

Ainsi, il a été possible d'inclure dans notre étude, après le triage des titres et des résumés, puis après la lecture des articles, 91 études incluant 3762 patients pour lesquels des tests cognitifs standardisés pré et post-ECT avaient été complétés. Même en excluant les études précédant l'année 2000 et les études utilisant les ondes sinusoïdales, il a été possible d'inclure davantage d'études et de patients que les méta-analyses antérieures portant sur un sujet similaire. Les

données post-ECT ont été séparées en 3 temps pour permettre l'exploration de l'évolution longitudinale des effets secondaires cognitifs :

- Immédiatement post-ECT (moins de 24h : PO1);
- Court terme (plus d'un jour, mais moins d'un mois : PO2);
- Long terme (Plus d'un mois : PO3).

De nombreuses données supplémentaires ont été extraites des études sélectionnées pour tenter de mettre en évidence certaines caractéristiques des patients pouvant les rendre davantage à risque d'effets secondaires cognitifs, notamment leur âge [129]; le placement des électrodes (le placement en BT étant associé à davantage d'impact cognitif [69]); l'amélioration clinique avec l'ECT [129] et le nombre de séances d'ECT reçues. Bien que cela ne fasse pas consensus, il existe une inquiétude concernant la charge électrique cumulative reçue au fil des séances d'ECT, et que cette charge cumulative puisse être associée à davantage d'effets secondaires, malgré une étude de cohorte récente ne montrant pas d'impact du nombre de séances sur les déficits cognitifs [107]. Nous aurions aimé extraire d'autres informations, notamment sur les protocoles de titration et les différentes longueurs d'onde, mais les données et les protocoles fortement hétérogènes en ont limité leur analyse.

Les données antérieures montraient des atteintes temporaires de certains domaines cognitifs, notamment les fonctions exécutives et la mémoire rétrograde (c'est-à-dire l'amnésie des souvenirs précédents l'intervention), alors que d'autres fonctions cognitives s'améliorent rapidement [125, 127]. La méta-analyse de Semkovska et al, de 2010, mettait en évidence une atteinte significative chez près des deux tiers des patients, mais limitée aux trois premiers jours après la série d'ECT (sur les fonctions exécutives, la mémoire rétrograde, la mémoire et l'apprentissage verbales de même que la fluidité verbale), alors que la majorité des domaines cognitifs s'amélioraient à long terme [87]. Toutefois, certains patients peuvent présenter des déficits à long terme sur leur mémoire autobiographique, notamment lorsque les ondes sinusoïdales étaient utilisées, mais également avec les ondes brèves avec le placement d'électrodes en bitemporale [69]. Les nouvelles techniques montrant une tendance à des effets secondaires moins importants sur la cognition dans plusieurs études, nous souhaitons mettre en évidence les déficits possibles et les domaines cognitifs touchés [107, 112, 124].

Les résultats obtenus ici paraissent cohérents avec la littérature scientifique antérieure, c'est-à-dire que la majorité des impacts cognitifs semblent transitoires [87]. Il faut toutefois nuancer les résultats obtenus en fonction de la qualité des études (voir plus bas dans la section Biais possibles); alors que la majorité des études incluses étaient de qualité faible à modérée uniquement. Le devis de nombreuses études incluses était des études sans groupes comparatifs, ouvertes et sans aveugle. De plus, plusieurs études étaient des études rétrospectives avec révision de dossiers, plutôt que des devis prospectifs avec des objectifs cliniques clairs orientant la recherche. Ces limitations méthodologiques dans l'élaboration des protocoles de recherche affectent négativement la qualité des études incluses. Enfin, le biais de rappel, ou effet de pratique, vient altérer les résultats cognitifs lors de répétition des mêmes tests ou tâches cognitifs, mais demeure peu étudié pour plusieurs domaines cognitifs [97]. Ce biais peut amener de meilleurs résultats lors des re-tests, ce qui peut apparaître comme une amélioration cognitive, et n'est généralement pas corrigé lors des analyses [97]. Enfin, certains résultats demeurent très difficiles à interpréter, notamment les données concernant la mémoire autobiographique, car bien qu'on ne parvienne pas à mettre en évidence d'impact significatif, des données très hétérogènes dans la littérature rendent l'analyse complexe. Il est probable que la puissance statistique nécessaire pour mettre en évidence un impact sur ce domaine cognitif ne soit pas disponible dans la littérature actuelle.

Parmi les résultats obtenus, on peut observer à court terme des déficits légers sur la mémoire autobiographique ainsi que sur la mémoire verbale et la fluidité verbale. Une atteinte de l'ECT sur la fluidité verbale déjà décrite chez les adolescents [106]. Par contre, tel que décrit dans l'article, nous avons pu mettre en évidence une corrélation inverse entre l'âge et l'impact sur la fluidité verbale, montrant des déficits plus importants chez les plus jeunes, ce qui n'était pas décrit antérieurement [69, 87, 106].

À plus long terme, les résultats obtenus ici semblent également cohérents avec les données antérieures. Il semble qu'un impact positif léger soit présent dans la majorité des domaines cognitifs, notamment dans les fonctions exécutives, la vitesse de traitement de l'information, la fluidité verbale, l'apprentissage et la mémoire verbaux et visuels, de même que la cognition



globale [87, 106]. On n'a pas pu mettre en évidence d'impact à long terme sur la mémoire autobiographique et l'attention/mémoire de travail; ce faisant, les résultats peuvent paraître neutres, mais étant donné leur grande hétérogénéité, il faut demeurer très prudent dans leur interprétation. Il est probable qu'on n'ait pas, avec la littérature actuelle disponible, la puissance nécessaire pour mettre en évidence l'impact de l'ECT sur ces fonctions cognitives.

Parmi les facteurs explorés en termes de risque accru pour les déficits cognitifs, l'âge a été corrélé inversement à des déficits sur la fluidité verbale, mais on n'a pas pu mettre en évidence d'autres relations entre l'âge des patients et des atteintes cognitives. Le nombre de séances d'ECT ne semble pas associé à davantage de risque, tel que décrit antérieurement dans la littérature [107]. Les placements des électrodes en BF et BT pourraient être associés à des tendances à davantage d'effets secondaires cognitifs, notamment sur la mémoire autobiographique, mais on n'a pas pu mettre en évidence d'impact statistiquement significatif. Il aurait été pertinent d'examiner d'autres facteurs, tels que le sexe, le diagnostic ainsi que l'état clinique après l'ECT, mais par souci de synthèse, il a été décidé de sélectionner les facteurs les plus à même de créer des impacts cognitifs selon la littérature antérieure [129]. Nos analyses ciblent donc difficilement les facteurs mettant davantage à risque les patients de développer des effets secondaires cognitifs avec les techniques modernes. D'autres données, telle que la charge électrique sélectionnée en fonction du seuil convulsif des patients ou le degré d'amélioration clinique avec l'ECT, n'étaient pas suffisamment claires dans les études (données mixtes, données manquantes) pour qu'on puisse les analyser.

En somme, les techniques modernes de l'ECT semblent amener des impacts cognitifs à court terme, transitoires mais légers sur quelques domaines cognitifs, telle que sur la mémoire autobiographique, la mémoire verbale et la fluidité verbale. L'évolution des effets secondaires cognitifs paraît généralement favorable, avec l'amélioration de plusieurs fonctions cognitives. Il demeure que certains domaines cognitifs, notamment la mémoire autobiographique, pourrait être touchée à plus long terme par l'ECT, mais en fonction d'études de qualité moindre et de données très hétérogènes difficilement analysables, on n'a pas pu mettre en évidence d'impact à long terme sur ce domaine. Excepté pour la fluidité verbale qui est inversement

atteinte par rapport à l'âge des patients, on n'a pas pu mettre en évidence de facteurs de risque clairs pour les atteintes cognitives secondaires à l'ECT.

Notre objectif secondaire se rapportait davantage aux tests de dépistage cognitifs; on souhaitait répertorier les tests de dépistage cognitifs permettant aux cliniciens de faire un suivi optimal des domaines cognitifs touchés par l'ECT, de décrire les propriétés psychométriques de ces derniers, et si possible, de déterminer le temps de suivi cognitif post-ECT optimal.

En tout, 197 tests et sous-tests cognitifs ont été répertoriés au cours de notre recherche. Ceux qui présentaient un nombre suffisant de patients pour la méta-analyse, dans au moins 2 études, ont été inclus et séparés en 11 domaines cognitifs, tel qu'expliqué précédemment. Plusieurs tests « faits maison » ont été répertoriés, mais vu le manque de standardisation, ont été exclus pour les analyses statistiques. Les tests portant sur l'orientation immédiatement après l'ECT ont été exclus également, vu leur très grande hétérogénéité. Enfin, plusieurs tests standardisés portant sur l'impression subjective de déficits cognitifs ont été répertoriés par notre équipe, dont le Squire Subjective Memory Questionnaire (SSMQ) qui a été retrouvé dans 5 études. Il nous semblait pertinent de faire une étude à part portant sur le versant subjectif des plaintes mnésiques, vu leur importance; cela fera ainsi l'objet d'un autre projet de recherche, et ce faisant, n'a pas été exploré ici.

Dans les tests de dépistage généraux, seulement le MMSE a pu être inclus dans la méta-analyse; le MoCA, un excellent test de dépistage [148], n'était pas assez fréquemment utilisé dans la littérature sélectionnée pour les analyses statistiques. Pour être un bon test de dépistage, un test doit être capable de détecter une proportion importante des déficits cognitifs, même légers; être facilement accessible et disponible à un coût raisonnable, être fiable et valide [147]. Comme tests de dépistage, le MMSE était le test le plus fréquemment utilisé, comparé au MoCA. Pourtant, le MoCA est plus sensible et plus spécifique que le MMSE pour les déficits cognitifs légers – voir tableau 1 pour les propriétés psychométriques complètes des deux tests [149]. De plus, le MoCA contient une tâche de fluidité verbale [150],

domaine qui paraît transitoirement altéré en post-ECT selon nos analyses. Les deux tests de dépistage sont disponibles gratuitement et en plusieurs langues sur Internet, prennent moins de 20 minutes pour compléter, et ne nécessitent pas de formation particulière pour être administrées et notées [150, 165]. Les deux tests apparaissent fiables et valides, avec de bonnes validités internes et des fiabilités élevées de test-retest et inter-juge [144, 166]. Pour limiter les biais de rappel, 3 versions différentes du MoCA sont disponibles dans de nombreuses langues [167]. Enfin, une étude a comparé le MMSE au MoCA pour évaluer les déficits cognitifs post-ECT, et le MoCA semblait plus précis pour dépister ces derniers [148]. Il paraît ainsi que le MoCA puisse être, à certains égards, supérieur au MMSE pour le suivi cognitif des patients recevant l'ECT.

Concernant les autres tests, habituellement administrés par des neuropsychologues, ils sont moins pratiques à utiliser étant donné les difficultés d'accès à ces spécialistes. Ils sont en effet moins nombreux que les psychiatres au Québec et leurs services ne sont pas disponibles dans tous les établissements de santé [168]. Il semble donc pertinent de cibler des tests pouvant être utilisés par la majorité des cliniciens de l'ECT pour le dépistage et le suivi cognitif. Lorsqu'on examine les domaines cognitifs qui semblent affectés à court terme par l'ECT, soit la mémoire autobiographique, la mémoire verbale et la fluidité verbale, uniquement la fluidité verbale est dépistée avec le MoCA [150]. Les autres domaines (voir le Tableau 1) nécessiteraient des tests plus complexes, habituellement administrés par des spécialistes en cognition, notamment les neuropsychologues. Seul le test AMI-SF a été élaboré pour le suivi de la mémoire autobiographique en ECT, et a été créé pour les cliniciens; il est disponible gratuitement avec un manuel pour la cotation; il nécessite environ 30 minutes à administrer [151].

En ce qui concerne le meilleur moment pour l'administration des tests cognitifs, il est essentiel de faire un premier dépistage avant l'ECT afin d'avoir un niveau de base auquel se comparer, surtout étant donné l'impact cognitif des troubles de santé mentale (discuté plus bas). Pour le post-ECT, étant donné l'amélioration graduelle de la grande majorité des domaines cognitifs à l'intérieur d'un mois, il semble pertinent d'attendre au moins quelques jours, jusqu'à un mois

après la fin des traitements d'ECT, pour obtenir une idée plus stable des déficits persistants [87, 106, 152].

En somme, bien que la majorité des auteurs s'entendent pour dire qu'une évaluation systématique de la cognition est souhaitée, il demeure très difficile de cibler les tests de dépistage cognitif les plus appropriés à inclure au suivi clinique de l'ECT. Tel que mentionné ci-haut, malgré l'absence de preuves claires, le MoCA pourrait s'avérer être un meilleur outil de dépistage cognitif que le MMSE pour le suivi clinique cognitif de l'ECT, notamment vu la présence de la tâche de fluidité verbale et sa plus grande sensibilité. Plusieurs études utilisent des batteries de tests, soit des ensembles de tests cognitifs, sélectionnés spécifiquement pour explorer l'ensemble des impacts cognitifs de l'ECT [169-171]. Il demeure toutefois prématuré d'en recommander pour usage systématique en fonction des données probantes actuelles. Concernant les moments les plus cliniquement pertinents pour faire ces tests cognitifs, il paraît essentiel d'avoir des données pré-ECT, et au moins 1 mois post-traitement afin que les atteintes transitoires soient alors améliorées, et ainsi avoir un portrait plus fidèle de la cognition post-ECT.

### **Facteurs confondants**

Tel qu'introduit précédemment, étant donné les impacts non-négligeables des troubles mentaux eux-mêmes sur la cognition, l'inclusion de toutes les pathologies psychiatriques pourrait être un facteur confondant. En effet, la majorité des troubles psychiatriques sont accompagnés de déficits cognitifs significatifs. Par exemple, la dépression majeure est associée à des déficits de l'attention et de la mémoire de travail, la vitesse de traitement de l'information et les fonctions exécutives [157, 158], déficits qui peuvent persister même au-delà de la rémission complète des symptômes dépressifs [159, 160]. La dépression majeure sévère a également été associée à des déficits de la mémoire autobiographique [103]. Le trouble bipolaire est également associé à des troubles cognitifs qui persistent même lorsque les patients sont dans des phases euthymiques, c'est-à-dire après la rémission des symptômes

dépressifs et/ou maniaques; on observe ainsi des déficits de la mémoire verbale, de l'attention, des fonctions exécutives et du fonctionnement psychomoteur [161]. Enfin, les troubles psychotiques comme la schizophrénie sont associés à des déficits cognitifs bien documentés; la schizophrénie étant même considérée comme étant en partie un trouble neurodégénératif [172]. Les déficits associés à cette maladie touchent l'attention, la vitesse de traitement de l'information, la mémoire, les fonctions exécutives, le langage et la cognition sociale [162].

Vu l'importance des atteintes cognitives dans ces troubles de santé mentale, et vu les évidences que ces atteintes peuvent persister même une fois la rémission atteinte, on comprend que les déficits peuvent confondre les données cognitives obtenues ici. On observe en effet des recoupements sur les domaines de la mémoire, et de l'attention et la mémoire de travail, ces domaines cognitifs demeurant neutres après l'ECT alors que les autres domaines paraissent améliorés par rapport aux données pré-ECT. La majorité des études incluses portaient sur le traitement de la dépression majeure avec l'ECT. L'exclusion de certains diagnostics auraient diminué la validité externe des résultats obtenus ici, étant donné l'utilisation qui est faite de l'ECT en Amérique du Nord pour traiter différentes pathologies psychiatriques (voir plus haut en introduction). De plus, comme plusieurs études incluent des patients souffrants de différentes pathologies, leur exclusion aurait diminué la puissance des résultats obtenus ici.

### **Biais possibles**

Vu la faible prévalence d'utilisation de l'ECT (17/100,000 habitants [1]), et les faibles nombres de patients inclus dans plusieurs études portant sur ce traitement, la méta-analyse semble l'outil le plus pertinent et puissant pour accumuler et synthétiser l'information disponible, et ainsi pour pouvoir calculer l'effet moyen de l'ECT sur la cognition [156]. Le suivi rigoureux du protocole de méta-analyse selon PRISMA [135] permet de réduire les biais de

publications; et tel que recommandé dans ce protocole, le projet de recherche a été enregistré sur PROSPERO avant le début de l'extraction des données [135, 136, 156].

Une autre façon d'améliorer la qualité des méta-analyse est l'utilisation d'outil pour évaluer la qualité des études incluses dans l'analyse [156]. Plusieurs outils pour l'évaluation de la qualité existent; nous avons choisi un outil dédié à évaluer la qualité des études quantitatives, adéquat étant donné nos critères d'inclusion; il s'agit du Quality assessment tool for quantitative studies [145]. Cet outil permet la stratification entre études de qualité bonne, modérée ou faible. Tel que mentionné ci-haut, selon cet outil, environ le quart seulement de nos études (24/91) étaient de bonne qualité; la majorité étant de qualité modérée à faible. Ceci peut malheureusement affecter négativement la qualité globale des résultats analysés. Les problématiques rencontrées affectant la qualité des études étaient généralement le manque d'aveugle dans l'évaluation des résultats, la proportion importante de pertes au suivi, et des problèmes avec la conception des études (absence de groupes contrôle, notamment).

En contrepartie, l'exclusion des études de faible qualité fait diminuer le nombre de patients inclus dans les analyses, et peut ainsi diminuer la puissance nécessaire pour observer un effet d'une intervention sur une mesure observée [156].

Un autre biais possible avec la méta-analyse est le biais de publication. En effet, puisque la majorité des études publiées sont des études positives, plusieurs données négatives ou neutres se retrouvent non publiées et sont donc sous-représentées dans la littérature officielle [155, 156]. Pour limiter ce biais, nous aurions pu explorer également la littérature grise, mais par souci de synthèse la littérature grise a été exclue de notre étude. Pour évaluer les biais de publication, nous avons utilisé les *funnel plots* (graphiques en entonnoirs) aux temps PO1, PO2 et PO3, qui n'ont pas révélés de biais de publications significatifs.

Nous avons tenté de limiter les biais de sélection en utilisant des termes de recherche larges et généraux dans plusieurs moteurs de recherche, puis en mettant le focus sur les deux étapes de triage pour une sélection pertinente. De plus, nous avons tenté de limiter les biais d'extraction [155] en ayant deux spécialistes différents travailler à l'extraction des données,

soit un neuropsychologue, spécialiste de la cognition, ainsi qu'une psychiatre, plus spécialisée avec le côté clinique de l'ECT.

### **Limites de l'étude**

Plusieurs limitations persistent malgré nos efforts pour adresser les possibles biais et facteurs confondants. Tel que discuté dans l'article, la grande hétérogénéité de certains résultats rend leur interprétation difficile. En effet, une importante hétérogénéité diminue la possibilité de prédire de façon fiable les effets attendus d'une intervention [156].

De plus, en voulant inclure le plus d'études possibles, nous n'avons pas restreint les critères d'inclusion et d'exclusion à seulement des études randomisées et contrôlées; nous avons inclus toutes études portant sur l'ECT avec des données cognitives objectives pré et post-intervention. Ce faisant, la qualité moindre de certaines études, notamment en regard de leur design, peut affecter à la baisse la qualité générale des résultats lorsque analysés ensemble [156].

Bien qu'on aurait souhaité explorer davantage les corrélations entre les plaintes subjectives et les tests cognitifs, cela n'a pas pu être fait ici par souci de synthèse des analyses et des résultats. Il nous paraît pourtant essentiel d'adresser les plaintes subjectives des usagers, qui ne sont pas nécessairement bien évaluées par les tests cognitifs disponibles [164]. Tel que discuté précédemment, il persiste d'importantes différences entre les résultats des tests cognitifs objectifs post-ECT, comparés aux tests subjectifs [112, 125]. Si la majorité des études portant sur l'évaluation subjective des déficits cognitifs post-ECT s'entend que des déficits mnésiques sont présents immédiatement après l'ECT, la prévalence des déficits persistants à long terme, de façon subjective, varie grandement d'une étude à une autre, allant de 30 à 40% [110, 113]. Toutefois, ces études ne portent pas nécessairement sur les techniques modernes de l'ECT; une étude récente montre ainsi une amélioration subjective dans la plupart des domaines cognitifs dans les 3 à 6 mois après les traitements d'ECT [112]. Il aurait été ainsi

pertinent d'explorer les atteintes subjectives, telles qu'on peut les dépister avec certains tests comme le Squire Subjective Memory Questionnaire (SSMQ).

De plus, il aurait été pertinent d'analyser la présence d'une corrélation entre l'amélioration clinique avec l'ECT et les déficits cognitifs; les études antérieures montrent que le peu de réponse clinique pourrait être associé à davantage de plainte subjectives au niveau cognitif, alors que les résultats cognitifs ne semblent pas associés [173].

Enfin, il aurait été intéressant de pouvoir analyser et comparer les ondes ultra-brèves aux ondes brèves, mais malheureusement les données n'étaient pas suffisantes pour les méta-analyser. Il aurait également été pertinent de comparer les résultats de dépistage généraux entre les diagnostics, pour valider s'il y a des impacts différents en fonction de l'indication du traitement d'ECT. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence entre l'individualisation du traitement via les protocoles de titration, comparés aux protocoles basés sur l'âge, à cause d'une trop grande hétérogénéité des données disponibles actuellement dans la littérature.





## Chapitre 4 - Conclusion

L'ECT demeure un traitement essentiel dans l'arsenal thérapeutique des pathologies psychiatriques, notamment la dépression majeure et d'autres pathologies réfractaires aux traitements pharmacologiques conventionnels. De nombreuses améliorations ont eu lieu depuis sa découverte en 1938 pour en améliorer le profil d'effets secondaires notamment sur la cognition, par exemple le placement d'électrodes en bifrontal, l'individualisation des traitements avec l'utilisation de la titration et les changements des ondes électriques vers les ondes courtes bidirectionnelles. Néanmoins, l'ECT demeure mal perçue dans la population générale, et même parmi certains professionnels de la santé. Le risque de développer des effets secondaires cognitifs est une crainte persistante, bien que ce risque n'avait pas été étudié avec les techniques modernes de l'ECT.

Notre objectif primaire était l'exploration des effets secondaires cognitifs de l'ECT avec les techniques modernes, notamment l'utilisation d'ondes électriques brèves et les placements d'électrodes en unilatéral et en bifrontal, dans le traitement des pathologies psychiatriques; de décrire l'évolution longitudinale des effets secondaires cognitifs, et de tenter de cibler certaines caractéristiques rendant les personnes plus à risque d'effets secondaires cognitifs.

On a ainsi pu montrer, comme la littérature précédente portant sur les impacts cognitifs de l'ECT mais ne ciblant pas les techniques modernes, que la majorité des domaines cognitifs affectés semblent l'être transitoirement, et que dès un mois après l'ECT, la majorité des domaines cognitifs paraissent améliorés comparativement aux données pré-ECT. À court terme, on note toutefois des impacts négatifs légers sur la mémoire autobiographique, la mémoire verbale et la fluidité verbale.

À long terme, seuls la mémoire autobiographique et l'attention avec la mémoire de travail se retrouvent au niveau pré-ECT alors que les autres domaines sont améliorés significativement. Il faut toutefois être prudent dans l'analyse des résultats de la mémoire autobiographique vu la

grande hétérogénéité particulièrement pour ce domaine, laissant présager une grande variation interindividuelle dans les résultats. La faible qualité des études et le nombre limité de patients inclus dans les études contribuent à diminuer la puissance des analyses statistiques sur ces domaines cognitifs.

Les résultats vont ainsi dans le sens de notre hypothèse. Bien que notre étude ne portait pas sur une comparaison tête à tête entre les techniques actuelles et celles plus anciennes, on peut effectivement constater un profil d'effets secondaires généralement bénins, avec une évolution longitudinale qui paraît favorable.

Il demeure toutefois difficile de cibler les personnes à plus grande risque d'effets secondaires cognitifs. On note que les jeunes adultes sont plus à risque d'effets transitoires sur leur fluidité verbale; on n'a pas mis en évidence de liens entre le nombre de séances d'ECT et les déficits cognitifs. Concernant le placement d'électrodes, les placements en bilatéral pourraient être plus propices à produire des effets cognitifs, bien que les données ne soient pas statistiquement significatives.

Notre deuxième objectif concernant davantage les tests cognitifs de dépistage utilisés, et à savoir, en fonction des domaines cognitifs affectés par l'ECT, quels tests semblent les plus pertinents à inclure dans une routine de suivi clinique. Étant donné la difficulté à cibler les personnes plus à risque de déficits cognitifs, il paraît primordial d'utiliser un outil de dépistage et ainsi évaluer la cognition de tous les patients recevant un traitement d'ECT. De plus, étant donné que la majorité des tests cognitifs recensés sont davantage utilisés par les neuropsychologues et nécessitent des formations complémentaires, leur applicabilité clinique est moindre. Un test de dépistage apparaît plus pertinent dans ce contexte pour une utilisation standardisée à tous les usagers recevant des traitements d'ECT. En ce sens, bien que le MMSE soit le test le plus utilisé dans la littérature, le MoCA semble plus précis et davantage pertinent cliniquement pour le suivi cognitif de l'ECT. Notamment, il comprend une tâche de fluidité verbale, pertinente pour le suivi cognitif de l'ECT. Le MoCA offre donc une alternative pertinente et facile d'utilisation au MMSE dans la routine clinique de suivi de l'ECT. Éventuellement, avec davantage de données probantes, il

pourrait s'agir d'une batterie de tests sélectionnés spécifiquement pour l'ECT qui soit la meilleure option pour le suivi cognitif de l'ECT.

Enfin, concernant le calendrier de suivi le plus propice pour le suivi cognitif, étant donné que la majorité des domaines cognitifs s'améliorent en l'espace de quelques jours à un mois après le dernier traitement d'ECT, il semble pertinent d'attendre ce délai, plutôt que de tester immédiatement après l'ECT. Ainsi, il sera possible d'obtenir un portrait plus fiable de la présence ou non de déficits cognitifs qui perdureront dans le temps.

En somme, les résultats de cette étude sont importants pour mettre en lumière les effets cognitifs qui persistent malgré l'amélioration des techniques, mais aussi pour rassurer les usagers pour qui l'ECT est indiqué comme traitement, en fonction de l'évolution longitudinale généralement favorable qu'on peut observer pour la majorité des domaines cognitifs. Les résultats obtenus ici aideront à cibler les usagers les plus à risque, et améliorer le suivi cognitif chez les usagers. Bien qu'on ne puisse cibler clairement le meilleur test de dépistage cognitif, il demeure primordial de faire un suivi cognitif pré et post-ECT. L'élaboration de registres nationaux de l'ECT, comme celui qui est souhaité au Québec, permettra d'accumuler davantage de données cliniques notamment au niveau des effets secondaires cognitifs, pour qu'on puisse continuer à améliorer la qualité des soins offerts aux usagers qui reçoivent des traitements d'ECT et également travailler à en standardiser la pratique. Comme l'usage de l'ECT demeure marginal en Amérique du Nord et au Québec, l'amasement de données cliniques au niveau populationnel permettra de faire des analyses statistiques et d'en faire ressortir des corrélations cliniques entre certains paramètres de l'ECT et des paramètres cliniques, notamment les effets secondaires cognitifs. Ceci contribuera à mieux cibler les usagers à risque de tels effets secondaires, de même que d'aider à cibler les tests les plus utiles pour le suivi clinique.



## Références bibliographiques

1. Lesage, A., Lemasson, M., Medina, K., Tsopmo, J., Sebt, N., Potvin, S., Patry, S., *The Prevalence of Electroconvulsive Therapy Use Since 1973: A Meta-analysis*. Journal of ECT, 2016. **32**(4): p. 236-242.
2. Sackeim, H., *Modern Electroconvulsive Therapy: Vastly improved yet greatly underused*. JAMA Psychiatry, 2017. **74**(8): p. 779-780.
3. McFarquhar, T.F. and J. Thompson, *Knowledge and attitudes regarding electroconvulsive therapy among medical students and the general public*. J ECT, 2008. **24**(4): p. 244-53.
4. Antunes, P.B., et al., *Electroconvulsive therapy in major depression: Current aspects*. 2009. **31**: p. S26-S33.
5. Milev, R.V., Giacobbe, P., Kennedy, S. H., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., Downar, J., et al. , *Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 4. Neurostimulation treatments*. Canadian Journal of Psychiatry, 2016. **61**: p. 561-575.
6. Network, S.E.A. *Reports - Scottish ECT Accreditation Network*. 2019 [cited 2019 January 31st].
7. Elvin, T. *The Swedish National Quality Register for ECT*. 2019 [cited 2019 January 31st].
8. Banken, R., Déry, V., Battista, R. N. *The use of ECT in Québec*. 2002 [cited 2019 March 23rd].
9. Lemasson, M. *CEECTQ - Centre d'Excellence Électroconvulsivothérapie (ECT) du Québec*. 2019 [cited 2019 March 23rd].
10. Shorter, E., *The history of ECT: unsolved mysteries*. Psychiatric Times, 2004. **21**(2).
11. Meduna, L., *Autobiography*. Convuls Ther, 1985. **1**(43-57): p. 121-138.
12. Rudorfer, M.V., Henry, M.E., Sackeim, H.A. , *Chapter 92: Electroconvulsive Therapy in Psychiatry, Second Edition*. 2003.
13. Ruffalo, M.L., *A brief history of Lithium treatment in Psychiatry*. Prim Care Companion CNS Disord, 2017. **19**(5): p. 17br02140.

14. Montgomery, J.H., Vasu, D., *The use of electroconvulsive therapy in atypical psychotic presentations: a case review*. Psychiatry (Edgmont), 2007. **4**(10): p. 30-39.
15. Fink, M., *Historical Article: Autobiography of L. J. Meduna*. Convuls Ther, 1985. **1**(1): p. 43-57.
16. Shorter, E., *Sakel versus Medina: Different strokes, different styles of scientific discovery*. Journal of ECT, 2009. **25**(1): p. 12-14.
17. Shorter, E., Healy, D., *Shock Therapy: A history of electroconvulsive treatment for mental illness*. 2007, New Brunswick, NJ: Rutgers University Press.
18. Endler, N.S., *The origins of electroconvulsive therapy (ECT)*. Convuls Ther, 1988. **4**(1): p. 5.
19. Fabing, H.D., *Induction of metrazol convulsions with the patient under nitrous oxide anesthesia*. Arch NeurPsych, 1942. **47**(2): p. 223-233.
20. Aruta, A., *Shocking waves at the museum: The Bini-Cerletti Electro-shock Apparatus*. Med Hist, 2011. **55**(3): p. 407-412.
21. Abrams, R., *Electroconvulsive Therapy*. 4th Edition ed. 2002, New York: Oxford University Press.
22. Bini, L., *Experimental researches on epileptic attacks induced by the electric current*. Am J Psychiatry, 1938. **94**: p. 172.
23. McCrae, N., 'A violent thunderstorm': Cardiazol treatment in British mental hospitals. History of Psychiatry, 2006. **17**(1): p. 67-90.
24. Hemphill, R.E., Walter, W. G. , *The treatment of mental disorders by electrically induced convulsions*. Journal of Mental Science, 1941. **87**: p. 256-275.
25. Shipley, W.H., McGregor, J. S. , *The clinical applications of electrically induced convulsions*. Proceedings of the Royal Society of Medicine, 1940. **33**: p. 267-274.
26. Kellner, C., Roy-Byrne, P. P., Solomon, D. *Overview of electroconvulsive therapy (ECT) for adults*. 2018 [cited 2019 March 24th].
27. Frankel, F.H., Bidder, T. G., Fink, M., Mandel, M. R., Small, I. F. et al. , *American Psychiatric Association - Task Force Report 14 - Electroconvulsive Therapy*. 1978: Washington.
28. Lalla, F.R., Milroy, T., , *The current status of seizure duration in the practice of electroconvulsive therapy*. Can J Psychiatry, 1996. **41**: p. 299-304.

29. Swarts, C.M., Nelson, A. I., *Rational electroconvulsive therapy electrode placement*. Psychiatry (Edgmont), 2005. **2**(7): p. 37-43.
30. Lemasson, M., Haesebaert, J., Rochette, L., Pelletier, E., Lesage, A., Patry, S., *Electroconvulsive Therapy Practice in the Province of Quebec: Linked Health Administrative Data Study from 1996 to 2013*. The Canadian Journal of Psychiatry, 2018. **63**(7): p. 465-473.
31. Yatham LN, K.S., Parikh SV, et al. , *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2018. **20**: p. 97-170.
32. Petrides, G., *ECT augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: Acute efficacy and maintance data*. Schizophr Bull, 2015. **41**(28).
33. Kellner, C.H., *Brain stimulation in psychiatry - ECT, DBS, TMS and other modalities*. 2012, Cambridge: Cambridge University Press. 160.
34. Shapira, B., N. Tubi, and B. Lerer, *Balancing speed of response to ECT in major depression and adverse cognitive effects: role of treatment schedule*. J ECT, 2000. **16**(2): p. 97-109.
35. Bouckaert F., S.P., Obbels J., Dols A., Vandenbulcke M., Stek M., and T. Bolwig, *ECT: its brain enabling effects: a review of electroconvulsive therapy-induced structural brain plasticity*. Journal of ECT, 2014. **30**: p. 143-151.
36. Imoto, Y., Segi-Nishida, E., Suzuki, H., et al. , *Rapid and stable changes in maturation-related phenotypes of the adult hippocampal neurons by electroconvulsive treatment*. Mol Brain, 2017. **10**(1): p. 8.
37. Duthie, A.C., Perrin, J. S., Bennet, D. M., et al. , *Anticonvulsant mechanisms of electroconvulsive therapy and relation to therapeutic efficacy*. Journal of ECT, 2015. **31**(3): p. 173-178.
38. Baldinger P., L.A., Frey R., Kasper S., Lerer B., Lanzenberger R., *Neurotransmitters and electroconvulsive therapy*. Journal of ECT, 2014. **30**: p. 116-121.
39. Jorgensen, A., Magnusson, P., Hanson, L. G., Kirkegaard, T., Benveniste, H., Lee, H., Svarer, C., Mikkelsen, J. D., Fink-Jensen, A., Knudsen, G. M., Paulson, O. B., Bolwig, T. G., and M. B. Jorgensen, *Regional brain volumes, diffusivity, and metabolite changes after*



- electroconvulsive therapy for severe depression*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2015. **133**: p. 154-164.
40. Guloksuz, S., Rutten, B.P., Arts, B., van Os, J., Kenis, G., *The immune system and electroconvulsive therapy for depression*. Journal of ECT, 2014. **30**: p. 132-137.
  41. McKay, M.S., Zakzanis, K. K., *The impact of treatment on HPA axis activity in unipolar major depression*. J Psychiatr Res, 2010. **44**(3): p. 183-192.
  42. Devanand, D.P., Dwork, A. J., Hutchinson, E. R., Bolwig, T. G., Sackeim, H. A., *Does ECT alter brain structure ?* Am J Psychiatry, 1994. **151**(7): p. 957-970.
  43. Zhang, J., Narr, K. L., Woods, R. P., et al., *Glutamate normalization with ECT treatment response in major depression*. Mol Psychiatry, 2013. **18**(3): p. 268-270.
  44. Cho, C.H., *New mecanism for glutamate hypothesis in epilepsy*. Front Cell Neurosci, 2013. **7**: p. 127.
  45. Dorkins, H.R., *Suxamethonium - the development of a modern drugs from 1906 to the present day*. Medical History, 1982. **26**: p. 145-168.
  46. Raghavendra, T., *Neuromuscular blocking drugs: discovery and development*. J R Soc Med, 2002. **95**(7): p. 363-367.
  47. Bryson, E., Aloysi, A., Farber, K., Kellner, C., *Individualized anesthetic management for patients undergoing electroconvulsive therapy: a review of current practices*. Anesthesia & Analgesia, 2017. **124**(6): p. 1943-1956.
  48. Bauer, J., et al., *Comparison of propofol and thiopental as anesthetic agents for electroconvulsive therapy: a randomized, blinded comparison of seizure duration, stimulus charge, clinical effect, and cognitive side effects*. J ECT, 2009. **25**(2): p. 85-90.
  49. Warnell, R.L., C.M. Swartz, and A. Thomson, *Propofol interruption of ECT seizure to reduce side-effects: a pilot study*. Psychiatry Res, 2010. **175**(1-2): p. 184-5.
  50. Stripp, T.K., Jorgensen, M. B., Olsen, N. V., *Anaesthesia for electroconvulsive therapy - new tricks for old drugs: a systematic review*. Acta Neuropsychiatrica, 2018. **30**(2): p. 61-69.
  51. Ostroff, R., Gonzales, M., Sanacora, G., *Antidepressant effect of ketamine during ECT*. Am J Psychiatry, 2005. **162**: p. 1385-1386.

52. Rasmussen, K.G., et al., *A randomized comparison of ketamine versus methohexital anesthesia in electroconvulsive therapy*. Psychiatry Res, 2014. **215**(2): p. 362-5.
53. Lancaster, N.P., Steinert, R. R., Frost, I., *Unilateral Electro-convulsive Therapy*. Journal of Mental Science, 1958. **104**(434): p. 221-227.
54. Patry, S., Lemasson, M., *Electroconvulsivothérapie: Ce que vous devez savoir sur l'ECT - Brochure destinée aux usagers et à leurs proches*, in *La direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux*, C.d.e.e.E.d.Q. (CEECTQ), Editor. 2016: <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-914-10WF.pdf>.
55. Kellner, C.H., et al., *Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial*. Br J Psychiatry, 2010. **196**(3): p. 226-34.
56. Kellner, C.H., K.G. Tobias, and J. Wiegand, *Electrode placement in electroconvulsive therapy (ECT): A review of the literature*. J ECT, 2010. **26**(3): p. 175-80.
57. Kolshus, E., A. Jelovac, and D.M. McLoughlin, *Bitemporal v. high-dose right unilateral electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Psychol Med, 2017. **47**(3): p. 518-530.
58. Abrams, R., Taylor, M. A. , *Anterio Bifrontal ECT: a clinical trial*. Br J Psychiatry, 1973. **122**: p. 587-590.
59. Bailine, S.H., et al., *Comparison of bifrontal and bitemporal ECT for major depression*. Am J Psychiatry, 2000. **157**(1): p. 121-3.
60. Dunne, R.A. and D.M. McLoughlin, *Systematic review and meta-analysis of bifrontal electroconvulsive therapy versus bilateral and unilateral electroconvulsive therapy in depression*. World J Biol Psychiatry, 2012. **13**(4): p. 248-58.
61. Barekatin, M., et al., *Bifrontal versus bitemporal electroconvulsive therapy in severe manic patients*. J ECT, 2008. **24**(3): p. 199-202.
62. Kumar, C.N., et al., *Resolution of Cognitive Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy in Persons with Schizophrenia: A Prospective Study*. Indian J Psychol Med, 2017. **39**(4): p. 488-494.

63. Phutane, V.H., et al., *Double-blind randomized controlled study showing symptomatic and cognitive superiority of bifrontal over bitemporal electrode placement during electroconvulsive therapy for schizophrenia*. Brain Stimul, 2013. **6**(2): p. 210-7.
64. Freeman, C.P., *The ECT handbook: The second report of the Royal College of Psychiatrists' Special Committee on ECT*. 1995, London: Royal College of Psychiatrist.
65. Tyllis, P., Rawson, G., Clarke, P., Merchant, M., Waite, S., et al. , *Guideline: South Australian Guidelines for electroconvulsive therapy*. 2014, South Austrlian ECT Advisory Committee: Government of South Australia.
66. Figiel, G.S., et al. *Electroconvulsive therapy*. Essentials of clinical psychopharmacology 2001; 327-349].
67. Sackeim, H.A., et al., *A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities*. Arch Gen Psychiatry, 2000. **57**(5): p. 425-34.
68. Abrams, R., *Stimulus titration and ECT dosing*. Journal of ECT, 2002. **18**(1): p. 3-9.
69. Sackeim, H.A., et al., *The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings*. Neuropsychopharmacology, 2007. **32**(1): p. 244-54.
70. Peterchev, A.V., et al., *Electroconvulsive therapy stimulus parameters: rethinking dosage*. J ECT, 2010. **26**(3): p. 159-74.
71. Boylan, L.S., et al., *Determinants of seizure threshold in ECT: benzodiazepine use, anesthetic dosage, and other factors*. J ECT, 2000. **16**(1): p. 3-18.
72. Heikman, P., Tuunainen, A., Kuoppasalmi, K., *Value of the initial stimulus dose in right unilateral and bifrontal electroconvulsive therapy*. Psychological Medicine, 1999. **29**(06): p. 1417-1423.
73. Poulet, E., M. Auriacombe, and J. Tignol, *[Seizure threshold and ECT. Importance for good clinical practice of ECT. A review of literature]*. Encephale, 2003. **29**(2): p. 99-107.
74. Galvez, V., et al., *Predictors of Seizure Threshold in Right Unilateral Ultrabrief Electroconvulsive Therapy: Role of Concomitant Medications and Anaesthesia Used*. Brain Stimul, 2015. **8**(3): p. 486-92.

75. Nitturkar, A.R., et al., *Effect of age and anticonvulsants on seizure threshold during bilateral electroconvulsive therapy with brief-pulse stimulus: A chart-based analysis.* Indian J Psychiatry, 2016. **58**(2): p. 190-7.
76. Perera, T.D., et al., *Seizure expression during electroconvulsive therapy: relationships with clinical outcome and cognitive side effects.* Neuropsychopharmacology, 2004. **29**(4): p. 813-25.
77. van Waarde, J.A. and R.C. van der Mast. *Seizure thresholds in elderly patients treated with electroconvulsive therapy for major depressive disorder: A review.* [doi:10.2174/157340010791792644] 2010 [cited 6; 3:[184-190].
78. Pagnin, D., De Queiroz, V., Pini, S., Cassano, G. B., *Efficacy of ECT in Depression: A meta-analytic review.* Journal of ECT, 2004. **20**(1): p. 13-20.
79. APA Task Force on Electroconvulsive Therapy, *The practice of Electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training, and privileging.* 2001, Washington, DC: American Psychiatric Association.
80. American Psychiatric Association, *Practice Guideline for the treatment of patients with major depressive disorder.* Am J Psychiatry, 2010. **167**(10): p. 1.
81. Husain, M.M., Rush, A. J., Fink, M., Knapp, R., Petrides, G., et al., *Speed of response and remission in major depressive disorder with acute ECT: a consortium for research in ECT (CORE) report.* J Clin Psychiatry, 2004. **65**(4): p. 485.
82. Geduldig, E.T. and C.H. Kellner, *Electroconvulsive Therapy in the Elderly: New Findings in Geriatric Depression.* Curr Psychiatry Rep, 2016. **18**(4): p. 40.
83. Husain, M.M., McClintok, S. M., Rush, A. J., Knapp, R. G., Fink, M., et al. , *The efficacy of acute electroconvulsive therapy in atypical depression.* J Clin Psychiatry, 2008. **69**(3): p. 406.
84. Luchini, F., Medda, P., Mariani, M. G., Mauri, M., Toni, C., Perugi, G., *Electroconvulsive therapy in catatonic patients: efficacy and predictors of response.* World Journal of Psychiatry, 2015. **5**(2): p. 182-192.

85. Sanghani, A.N., Petrides, G., Kellner, C. H., *Electroconvulsive therapy (ECT) in schizophrenia: a review of recent literature*. Current Opinion in Psychiatry, 2018. **31**(3): p. 213-222.
86. Rosenquist, P.B., Youssef, N. A., Surya, S., McCall, W. V., *When all else fails: the use of electroconvulsive therapy for conditions other than major depressive episode*. Psychiatric Clinics of North America, 2018. **41**(3): p. 355-371.
87. Semkovska, M. and D.M. McLoughlin, *Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis*. Biol Psychiatry, 2010. **68**(6): p. 568-77.
88. INSPQ. *Profil d'utilisation de l'électroconvulsivothérapie au Québec*. 2016 [cited 2019 April 2nd].
89. Martin, B.A., Delva, N. J., Graf, P., Gosselin, C., Enns, M. W., et al. , *Delivery of Electroconvulsive therapy in Canada - a first national survey report on usage, treatment practice and facilities*. Journal of ECT, 2015. **31**: p. 119-124.
90. Leikness K. A., J.-v.S.L., and B. Hoie, *Contemporary use and practice of electroconvulsive therapy worldwide*. Brain and Behavior, 2012. **2**(3): p. 283-344.
91. Torring, N., et al., *The mortality rate of electroconvulsive therapy: a systematic review and pooled analysis*. Acta Psychiatr Scand, 2017. **135**(5): p. 388-397.
92. Nagler, J., *Heart rate changes during electroconvulsive therapy*. Ann Gen Psychiatry, 2012. **12**(19): p. 1-8.
93. Baker, N.J., *Electroconvulsive therapy and severe osteoporosis: use of a nerve stimulator to assess paralysis*. Convuls Ther, 1986. **2**(4): p. 285-288.
94. Datto, C.J., *Side effects of electroconvulsive therapy*. Depress Anxiety, 2000. **12**(3): p. 130-4.
95. Grover, S., Somaiya, M., *Electroconvulsive therapy in the elderly*. journal of Geriatric Mental Health, 2017. **4**(2): p. 74-82.
96. Meyer, J.P., Swetter, S. K., Kellner, C. H., *Electroconvulsive therapy in geriatric psychiatry: a selective review*. Psychiatric Clinics of North America, 2018. **41**(1): p. 79-83.

97. Lezak, M.D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., Tranel, D., *Neuropsychological assessment*. 5th edition ed. 2012, New York: Oxford University Press.
98. Potvin, S., Pelletier, J., Grot, S., Hébert, C., Barr, A. B., and T. Lecomte, *Cognitive deficits in individuals with methamphetamine use disorder: A meta-analysis*. Addictive Behaviors, 2018. **80**: p. 154-160.
99. Potvin, S., Stavro, K., Rizkallah, E., Pelletier, J., *Cocaine and cognition: a systematic quantitative review*. J Addict Med, 2014. **8**(5): p. 368-376.
100. Stavro, K., Pelletier, J., Potvin, S., *Widespread and sustained cognitive deficits in alcoholism: a meta-analysis*. Addict Biol, 2013. **18**(2): p. 203-213.
101. Andrade, C., S.S. Arumugham, and J. Thirthalli, *Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy*. Psychiatr Clin North Am, 2016. **39**(3): p. 513-30.
102. Lisanby, S.H. *Electroconvulsive therapy for depression*. [doi:10.1056/NEJMct075234] 2007 [cited 357; 19:[1939-1945].
103. Jelovac, A., et al., *Autobiographical Memory Specificity in Major Depression Treated With Electroconvulsive Therapy*. J ECT, 2016. **32**(1): p. 38-43.
104. Sackeim, H.A., *Autobiographical memory and electroconvulsive therapy: do not throw out the baby*. J ECT, 2014. **30**(3): p. 177-86.
105. Obbels, J., Verwijk, E., Vansteelandt, K., Dols, A., Bouckaert, F., et al. , *Long-term neurocognitive functionng after electroconvulsive therapy in patients with late-life depression*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2018. **138**: p. 223-231.
106. Nuninga, J.O., Claessens, T. F. I., Somers, M., Mandl, R., Nieuwdorp, W., et al. , *Immediate and long-term effects of bilateral electroconvulsive therapy on cognitive functioning in patient with a depressive disorder*. Journal of Affective Disorders, 2018. **238**: p. 659-665.
107. Kirov, G.G., et al., *Evaluation of cumulative cognitive deficits from electroconvulsive therapy*. Br J Psychiatry, 2016. **208**(3): p. 266-70.
108. Rhebergen D, H.A., Bouckaert F, Kho K, Kok R, Sienaert P, Spaans HP, Stek M., *Older age is associated with rapid remission of depression after electroconvulsive therapy: a latent class growth analysis*. Am J Geriatr Psychiatry, 2015. **23**(3): p. 274-282.

109. Gardner, B.K. and D.W. O'Connor, *A review of the cognitive effects of electroconvulsive therapy in older adults*. J ECT, 2008. **24**(1): p. 68-80.
110. Rose D, F.P., Wykes T, Leese M, Bindman J., *Patients' perspectives on electroconvulsive therapy: systematic review*. BMJ, 2003. **326**: p. 1363.
111. Brus, O., et al., *Subjective Memory Immediately Following Electroconvulsive Therapy*. J ECT, 2017. **33**(2): p. 96-103.
112. Vann Jones, S., McCollu, R., *Subjective memory complaints after electroconvulsive therapy: systematic review*. BJPsych Bulletin, 2019. **43**(2): p. 73-80.
113. Chakrabarti, S., S. Grover, and R. Rajagopal, *Perceptions and awareness of electroconvulsive therapy among patients and their families: a review of the research from developing countries*. J ECT, 2010. **26**(4): p. 317-22.
114. Koopowitz, L.F., et al., *The subjective experience of patients who received electroconvulsive therapy*. Aust N Z J Psychiatry, 2003. **37**(1): p. 49-54.
115. Duchesne, A. *Alys Robi: après la gloire, le gouffre*. 2011 July 17th, 2019].
116. Sienaert, P., et al., *Patient satisfaction after electroconvulsive therapy*. J ECT, 2005. **21**(4): p. 227-31.
117. Beloucif, S., *Informed consent for special procedures: electroconvulsive therapy and psychosurgery*. Curr Opin Anaesthesiol, 2013. **26**(2): p. 182-5.
118. Blease, C.R., *Electroconvulsive therapy, the placebo effect and informed consent*. J Med Ethics, 2013. **39**(3): p. 166-70.
119. Menza, M., R.D. Dobkin, and H. Marin, *Treatment of depression in Parkinson's disease*. Curr Psychiatry Rep, 2006. **8**(3): p. 234-40.
120. Bjornhauge, D., Hjerrild, S., Videbech, P., *Electroconvulsive therapy practice in the kingdom of Denmark - a nationwide register- and questionnaire-based study* Journal of ECT, 2019.
121. Brus, O., Cao, Y., Gustafsson, E., Hulten, M., Landen, M., Lundberg, J., Nordanskog, P., Nordenskjöld, A. , *Self-assessed remission rates after electroconvulsive therapy of depressive disorders*. Eur Psychiatry, 2017. **45**: p. 154-160.

122. Osler, M., Rosing, M. P., Christensen, G. T., Andersen, P. K., Jorgensen, M. B., *Electroconvulsive therapy and risk of dementia in patients with affective disorders: a cohort study*. Lancet Psychiatry, 2018. **5**(4): p. 348-356.
123. Kho KH, v.V.M., Simpson S, Zwinderman AH., *A meta-analysis of electroconvulsive therapy efficacy in depression*. Journal of ECT, 2003. **19**(3): p. 139-147.
124. Group, U.E.R., *Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2003. **361**(9360): p. 799-808.
125. Fraser, L.M., R.E. O'Carroll, and K.P. Ebmeier, *The effect of electroconvulsive therapy on autobiographical memory: A systematic review*. Journal of ECT, 2008. **24**: p. 10-17.
126. Finnegan, M., Bayazit, H., Cronin, T., Guler, K., Galligan, T., Karababa, F. I., McLoughlin, D., *Towards International Standards: East meets West*. Journal of ECT, 2018. **34**(1): p. 1-2.
127. Fujita, A., et al., *Memory, attention, and executive functions before and after sine and pulse wave electroconvulsive therapies for treatment-resistant major depression*. J ECT, 2006. **22**(2): p. 107-12.
128. Kellner, C.H., et al., *Brief pulse and ultrabrief pulse right unilateral electroconvulsive therapy (ECT) for major depression: efficacy, effectiveness, and cognitive effects*. J Clin Psychiatry, 2014. **75**(7): p. 777.
129. McClintock, S.M., et al., *Multifactorial determinants of the neurocognitive effects of electroconvulsive therapy*. J ECT, 2014. **30**(2): p. 165-76.
130. Abrams, R., *Re: the cognitive effects of ECT in community settings*. J ECT, 2007. **23**(2): p. 68.
131. Rasmussen, K.G., *What Type of Cognitive Testing Should Be Part of Routine Electroconvulsive Therapy Practice?* J ECT, 2016. **32**(1): p. 7-12.
132. The Royal College of Psychiatrists, C.o.E.a.r.t. *Statement on electroconvulsive therapy (ECT) - position statement CERT 01-17*. 2017 [cited 2019 March 28th].
133. Kumar, D.R., et al., *A Brief Measure for Assessing Patient Perceptions of Cognitive Side Effects After Electroconvulsive Therapy: The Subjective Assessment of Memory Impairment*. J ECT, 2016.



134. Crother M., L.W.a.M.A.C., *Systematic review and meta-analysis methodology*. Blood Journal, 2010. **116**(17): p. 3140-3146.
135. Moher D, S.L., Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA., *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement*. . Syst Rev, 2015. **4**(1).
136. Landry M., M.A., Potvin S., Patry S., and M. Lemasson. *Current practices of electroconvulsive therapy in mental disorders: a systematic review and meta-analysis of cognitive effects*. PROSPERO 2018 CRD42018085654. 2018 January 22, 2018 [cited 2019 January 15].
137. Borenstein, M., Rothstein, H., *Comprehensive meta-analysis: a computer program for research synthesis*, ed. Biostat. 1999, New Jersey: Englewoods.
138. Hedges, L., Holkin, I., *Statistical methos for meta-analysis*. 1985, New York: Academic Press.
139. Cohen, J., *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd edition ed. 1988, Hillsdale (NJ): Erlbaum.
140. Paulson, J.F., Bazemore, S. D., *Prenatal and postpartum depression in fathers and its association with maternal depression: a meta-analysis*. JAMA, 2010. **303**: p. 1961-1969.
141. Lipsey, M.W., Wilson, D. B., *Practical Meta-analysis*. 2000, London: SAGE publications. 264 p. .
142. Cooper, H., Hedges, L. V., Valentine, J. C., *The Handbook of research synthesis and meta-analysis*. 2009, New York: Russell Sage Foundation.
143. Begg, C.B., Mazumdar, M., *Opetagins characteristics of a rank correlation test for publication bias*. Biometrics, 1994: p. 1088-1101.
144. Strauss E., S.E.M.S., and O. Spreen, *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary, Third Edition*. Third Edition ed. 2006: Oxford University Press.
145. Effective Public Health Practice Projeet. *Quality assessment tool for quantitative studies*. 1998 [cited 2019 April 6th].

146. Ghaziuddin, N., D. Laughrin, and B. Giordani, *Cognitive side effects of electroconvulsive therapy in adolescents*. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2000. **10**(4): p. 269-76.
147. Herman, C. *What makes a screening exam "good"?* 2006 [cited 2019 April 6th].
148. Moirand, R., Galvao, F., Lecompte, M., Poulet, E., Haesebaert, F., Brunelin, J., *Usefulness of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) to monitor cognitive impairments in depressed patients receiving electroconvulsive therapy*. Psychiatry Research, 2018. **259**: p. 476-481.
149. De Roeck, E.E., De Deyn, P. P., Dierckx, E., Engelborghs, S., *Brief cognitive screening instruments for early detection of Alzheimer's disease: a systematic review*. Alzheimer's research & therapy, 2019. **11**(21): p. 1-14.
150. Nasreddine, Z.S., Phillips, N. A., Beridian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I. et al. , *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment*. J Am Geriatr Soc, 2005. **53**: p. 695-699.
151. McElhiney, M.C., Moody, B. J., Sackeim, H. A., *The autobiographical Memory Interview Short-Form, Manual for Administration and scoring*. 2001, Department of Biological Psychiatry: New York. p. 36.
152. Kalisova, L., Kubinova, M., Michalec, J., Albrecht, J., Madiova, K., Raboch, J., *Cognitive functioning in patients treated with electroconvulsive therapy*. Dovepress, 2018. **18**(14): p. 3025-3031.
153. Haesebaert, J., Moreno, A., Lesage, A., Patry, S., Lemasson, M. , *A descriptive study of data collection systems used in electroconvulsive therapy units in the province of Quebec, Canada*. Journal of ECT, 2019. **in press**.
154. Martin, D.M., Galvez, V., Lauf, S., Dong, V., Baily, S. A., Cardoner, N., Chan, H. N., Davidson, D., Fam, J., De Felice, N., Martinez-Amoros, E., Mohan, T., Ramalingam, J., Sarma, S. I., Tor, P. C., Waite, S., Loo, C. K., *The Clinical Alliance and Research in Electroconvulsive Therapy Network - An Australian initiative for improving service delivery of electroconvulsive therapy*. Journal of ECT, 2018. **34**(1): p. 7-13.
155. Felson, D.T., *Bias in Meta-analytic research*. J Clin Epidemiol, 1992. **45**(8): p. 885-892.

156. Greco, T., Zangrillo, A., Biondi-Zoccai, G., Landoni, G., *Meta-analysis: pitfalls and hints*. Heart, Lung and Vessels, 2013. **5**(4): p. 219-225.
157. Bernhardt, M., Klauke, S., Schröder, A., *Longitudinal course of cognitive function across treatment in patients with MDD: A meta-analysis*. Journal of Affective Disorders, 2019. **249**: p. 52-62.
158. Bortolato, B., Carvalho, A. F., McIntyre, R. S., *Cognitive dysfunction in major depressive disorder: a state-of-the-art clinical review*. CNS Neurol Disord Drugs targets, 2014. **13**: p. 1804-1818.
159. Bora, E., Harrison, B. J., Yücel, M., Pantelis, C., *Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis*. Psychological Medicine, 2013. **43**: p. 2017-2026.
160. Hasselbalch, B.J., et al., *The cumulative load of depressive illness is associated with cognitive function in the remitted state of unipolar depressive disorder*. European Psychiatry, 2013. **28**(6): p. 349-355.
161. Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., Van Os, J., *Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives*. Psychological Medicine, 2008. **38**(6): p. 771-785.
162. Kalkstein, S., Hurford, I., Gur, R. C., *Neurocognition in schizophrenia*. Behavioral Neurobiology of Schizophrenia and its treatment. 2010, Berlin: Heidelberg: Springer.
163. Chakrabarti, S., S. Grover, and R. Rajagopal, *Electroconvulsive therapy: a review of knowledge, experience and attitudes of patients concerning the treatment*. World J Biol Psychiatry, 2010. **11**(3): p. 525-37.
164. Hong, J.Y., Lee, Y., Sunwoo, M. K., Sohn, Y., Lee, P. H., *Subjective cognitive complaints and objective cognitive impairment in Parkinson's disease*. Journal of Clinical Neurology, 2018. **14**(1): p. 16-21.
165. INESSS. *L'échelle MMSE : Échelle de statut mental*. 2015 [cited 2019 January 31st].
166. Folstein, M.F., Folstein, S. E., and P. R. McHugh, *"Mini-mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. Journal of Psychiatric Research, 1975. **12**(3): p. 189-198.
167. Nasreddine, Z. *MoCA Test Full*. 2019 [cited 2019 April 8th].

168. AQNP. *La neuropsychologie dans votre région*. 2019 [cited 2019 April 8th].
169. Loo, C.K., et al., *A randomized controlled trial of brief and ultrabrief pulse right unilateral electroconvulsive therapy*. Int J Neuropsychopharmacol, 2015. **18**(1).
170. Loo, C.K., et al., *A comparison of RUL ultrabrief pulse (0.3 ms) ECT and standard RUL ECT*. Int J Neuropsychopharmacol, 2008. **11**(7): p. 883-90.
171. Dubovsky, S.L., et al., *Nicardipine improves the antidepressant action of ECT but does not improve cognition*. J ECT, 2001. **17**(1): p. 3-10.
172. Kochunov, P., Hong, L. E., *Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: whither matter at the center stage*. Schizophr Bull, 2014. **40**(4): p. 721-728.
173. Sienaert, P.A., et al., *Predictors of patient satisfaction after ultrabrief bifrontal and unilateral electroconvulsive therapies for major depression*. J ECT, 2010. **26**(1): p. 55-9.
174. Mitchell, A.J., *A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment*. J Psychiatr Res, 2009. **43**(4): p. 411-431.
175. Ball, K., Edwards, J. D., Ross, L. A., *The impact of speed of processing training on cognitive and everyday functions*. The Journals of Gerontology: Series B, 2007. **62**(1): p. 19-31.
176. Wysokinski, A., Zboralski, K., Orzechowska, A., Galecki, P., Florkowski, A., Talarowska, M., *Normalisation of the verbal fluency test on the basis of results for healthy subjects, patients with schizophrenia, patients with organic lesions of the chronic nervous system and patients with type 1 and 2 diabetes*. Arch Med Sci, 2010. **6**(3): p. 438-446.

## **Annexe 1 - Cognition : Domaines cognitifs et tests associés**

Différentes séparations des tests cognitifs par domaines existent dans la littérature scientifique; en effet, plusieurs tests cognitifs examinent plus d'une fonction cognitive car ces dernières sont difficiles à discriminer et à tester individuellement [97, 144]. Tel qu'expliqué précédemment, la séparation présentée ici et utilisée dans l'étude des effets secondaires cognitifs de l'ECT est basée selon Lezak et al [97], de même que sur différentes méta-analyses publiées portant sur la cognition [98-100]. Voir le Tableau 2 pour un résumé des propriétés psychométriques des tests (répété plus bas – tableau 5).

### **Tests de dépistage cognitif global**

Les tests de dépistage sont des outils rapides et faciles à utiliser en clinique pour le dépistage et le suivi de patients à risque de troubles cognitifs. Ils sont par contre moins sensibles que des tests diagnostiques et habituellement peu spécifiques [149].

Le plus utilisé des tests de dépistage est le Mini-Mental State Examination (MMSE) [87, 149, 166]. Élaboré en 1975, au départ pour le dépistage de la maladie d'Alzheimer, il prend entre 5 à 10 minutes à compléter et ne nécessite pas de formation particulière. Le score est su immédiatement. Par contre, le MMSE est critiqué pour sa faible capacité à discriminer entre les sujets sains et les gens atteints de troubles neurocognitifs légers; avec une sensibilité de 63.4% (IC 95% = 59.1-67.7%) et une spécificité de 65.4% (IC 95% = 62.9-67.9%) [174]. Sa capacité à détecter la démence (trouble neurocognitif majeur) est meilleure (sensibilité de 77.0% (IC 95% = 75.5-78.5%), spécificité de 91.2% (IC 95% = 90.0-92.3%) [174]. Le MMSE teste l'orientation, la mémoire à court terme (enregistrement et rappel), l'attention, le langage, la praxie et les capacités visuospatiales, mais pas les fonctions exécutives [166].

Le Montreal Cognitive Assessment (MoCA) est également un tests de dépistage fort répandu, disponible gratuitement en ligne dans de nombreuses langues [150]. Ce dernier teste les mêmes fonctions cognitives que le MMSE, mais teste en plus les fonctions exécutives, ce que le MMSE ne fait pas. Sa sensibilité pour détecter les troubles cognitifs légers est meilleure (83.9%), avec

une spécificité de 74.6% [149]. Sa fidélité inter-juge est très élevée avec un taux de 0.97; sa fidélité test-retest est modérée à très bonne, avec un taux de 0.88 [149]. De Roeck et al, recommandent ainsi le MoCA comme test de dépistage des troubles neurocognitifs légers et majeurs, lorsque comparé à plus d'une dizaine d'autres tests de dépistage cognitif disponibles actuellement [149].

Bien que ce test soit limité pour la détection des impacts cognitifs légers, le MMSE est abondamment utilisé dans la littérature de l'ECT [87]. Dans les études portant sur le traitement de la dépression majeure avec l'ECT, les données montrent une atteinte légère dans les 3 premiers jours post-ECT (ES -0.28; IC 95% -0.38, -0.18;  $p < 0.001$ ), avec le retour aux performances pré-ECT entre 4 et 15 jours post-ECT (ES 0.46; IC 95% 0.30, 0.65;  $p < 0.001$ ); les données à plus long terme montrent une amélioration modérée, au MMSE, avec des résultats homogènes (ES 0.51; IC 95% 0.33, 0.70;  $p < 0.001$ ) [87]. Les résultats apparaissent moins bons chez les usagers ayant eu les traitements en BT comparé à l'UD; et de façon non significative, si les traitements ont été donnés 3 fois par semaine plutôt que 2 fois [87]. Une étude prospective récente utilisant le MoCA comme test de dépistage montre des déficits cognitifs pire avant l'ECT, donc davantage reliés à la psychopathologie qu'au traitement; avec une amélioration significative lors du contrôle à 6 semaines post-ECT [152]. Les résultats demeuraient par contre moins bons que ceux de contrôles en bonne santé; montrant un impact à long terme des psychopathologies [152].

## **Mémoire de travail et attention**

L'attention est la capacité de maintenir le focus sur une tâche, d'y diriger nos processus cognitifs et de résister à la distraction; c'est un ensemble complexe de fonctions cognitives permettant de filtrer l'information pertinente du reste moins pertinent à un individu donné dans une circonstance particulière [144]. La mémoire de travail y est intrinsèquement reliée; il est donc fréquent de les examiner en même temps.

Le test le plus fréquemment utilisé pour tester ce domaine cognitif est le Digit Span (soit le direct (Forward), l'envers (Backwards) ou le total). Dans ce test, l'examineur lit une série de chiffres aléatoires à raison d'un chiffre par seconde, et le patient doit les répéter exactement dans le

même ordre (2 à 9 chiffres - Forward) ou dans l'ordre inverse (2 à 8 chiffres - Backwards) [144]. On combine les 2 tests pour obtenir le Digit Span Total [144]. Le sous-test Direct examine l'efficacité de l'attention; l'envers, lui, teste la mémoire de travail en plus de l'attention [144].

## **Fonctions exécutives**

Les fonctions exécutives sont un ensemble complexe d'habiletés cognitives, qui inclut, entre autre, la volition (ou motivation), la planification, l'organisation, l'action intentionnelle et la performance efficace [97]. Ces fonctions métacognitives permettent de percevoir les stimuli de l'environnement, d'y répondre de façon adaptative, d'apprécier une flexibilité cognitive, d'anticiper des buts futurs, de considérer des conséquences et de répondre aux événements de la vie avec «bon sens», donc de façon socialement responsable et dirigé vers un but [144]. Ceci correspond à des fonctions corticales frontales et préfrontales, avec l'implication du noyau caudé [97]. L'ensemble des tests retenus dans cette catégorie sont des sous-tests habituellement utilisés par des spécialistes en cognition, généralement des neuropsychologues.

Un des tests retenus dans cette catégorie est le D-KEFS – Color Word Interference 3 (CWIT 3); dans ce test des capacités d'inhibition de réponses automatiques et de flexibilité cognitive, l'utilisateur doit nommer la couleur de l'encre avec laquelle est imprimée le nom de différentes couleurs, sans nommer le mot écrit, qui est le nom d'une autre couleur [144]. Un autre test du D-KEFS est le Tower Test, où on doit bouger 5 anneaux à tour de rôle entre 3 poteaux pour bâtir la tour voulue avec le moins de mouvements d'anneaux possibles. Cela teste les capacités de planification et d'organisation, d'apprentissage de règles et d'inhibition [144]. L'ensemble des 9 tâches du D-KEFS prend environ 90 minutes à évaluer, et est généralement fait par un neuropsychologue [144].

Deux sous-test du Wisconsin Sorting Card Test (WSCT) ont également été retenus dans notre analyse (Erreurs de persévération et Catégories); ils examinent les fonctions exécutives, la capacité à établir des concepts abstraits, la flexibilité cognitive et la capacité d'utiliser le feedback de l'environnement [144]. Ils évaluent également la capacité à inhibition des réponses

automatiques [97]. L'ensemble des tâches du WSCT prend entre 15 et 30 minutes à compléter [144].

Enfin, le score d'interférence du Stroop a également été retenu comme test examinant principalement les fonctions exécutives. Ce test mesure la capacité de contrôle cognitif permettant de maintenir un objectif précis en tête et de supprimer la réponse habituellement au profit de la réponse demandée pour la tâche [97]. Il teste également l'attention sélective [144].

### **Vitesse de traitement de l'information**

La vitesse de traitement de l'information est une capacité cognitive définie comme le temps nécessaire pour faire une certaine tâche cognitive. C'est une fonction essentielle au bon fonctionnement au quotidien, par exemple pour la conduite automobile ou pour réduire le risque de chute avec nos déplacements [175]. C'est une fonction qui décline normalement avec l'âge [175]. Comme il est difficile d'extraire spécifiquement cette information des autres capacités cognitives, plusieurs tâches se retrouvent à mesurer davantage qu'uniquement la vitesse de traitement de l'information [144]. Ce sont également des tests généralement utilisés par des neuropsychologues, à l'exception du Trail Making Test B dont une version brève fait partie du MoCA [150].

Les tests Trail Making (TMT) A et B sont de bons exemples de mesures de la vitesse de traitement de l'information; ils évaluent également l'attention et la flexibilité cognitive. Le TMT A nécessite de connecter, en faisant un trait de crayon, des chiffres qui sont placés aléatoirement sur une feuille en ordre croissant; le TMT B a des chiffres et des lettres qu'on doit relier de façon alternée et croissante [97]. Les TMT A possède une plus grand biais de rappel que le B, ce qui contamine davantage les retests [144].

Le Digit Symbol est un sous-test d'une batterie complexe testant l'intelligence (Weschler Adult Intelligence Scale (WAIS III)). Une liste de symboles associés aux chiffres de 1 à 9 est fournie aux usagers; ils ont ensuite une liste de chiffres sous lesquels ils doivent dessiner le symbole associé selon la légende fournie; on compte ensuite le nombre de symboles correctement dessinés en un



certain temps (90 ou 120 secondes). Il teste la vitesse de traitement de l'information et l'attention[97]. Sa validité interne et sa fidélité test-retest sont élevées (0.80-0.89) [144].

Deux autres sous-tests du D-KEFS testent davantage la vitesse de traitement de l'information que les fonctions exécutives; il s'agit du Color-word interference 1 (color naming – CWIT 1) et 2 (word reading – CWIT 2). Dans le 1<sup>er</sup> test, on doit nommer les couleurs de différentes taches; dans le 2<sup>e</sup>, on doit lire le nom de différentes couleurs qui sont imprimées en noir. Ce sont des tests souvent administrés dans la batterie du D-KEFS par des neuropsychologues.

### **Mémoire autobiographique**

La mémoire autobiographique est la capacité de se souvenir d'événements antérieurs à un trauma, une maladie ou un traitement, en l'occurrence ici, avant l'ECT. Tel que discuté ci-haut, il s'agit du domaine cognitif le plus atteint par l'ECT, même si les données longitudinales montrent la normalisation des résultats; il s'agit d'une plainte persistante chez plusieurs patients [151]. Les trois différents tests retenus (Autobiographical Memory Interview (AMI); AMI Short Form (AMI-SF); Columbia Autobiographical Memory Interview Short Form (CAMI-SF)) sont basés sur le même principe; ils nécessitent une évaluation pré-ECT où on enregistre des souvenirs personnels et pertinents de 3 âges (enfance, début de l'âge adulte, vécu récent); suite au traitement, on évalue la proportion ou le pourcentage des faits vécus retenus par rapport à avant le traitement [144, 151]. Alors que le AMI est surtout utilisé par des neuropsychologues, le AMI-SF a en fait été développé à partir du AMI spécifiquement pour évaluer l'amnésie rétrograde induite par l'ECT[151]. Il n'existe pas de données fiables sur la validité interne et la fidélité test-retest; par contre, la fidélité inter-juge du AMI est élevée (0.80-0.89)[144].

### **Fluidité verbale**

La fluidité verbale est la capacité de former et d'exprimer des mots et des phrases compatibles avec un langage. Elle est nécessaire à une bonne communication et un fonctionnement

occupationnel optimal [176]. Les quatre tests retenus sont habituellement utilisés par des neuropsychologues; il y a toutefois une tâche de fluidité verbale dans le MoCA [150].

Le sous-test de fluidité verbale du D-KEFS (Letter fluency – FAS) nécessite de dire des mots commençant par différentes lettres, habituellement les lettres F, A, ou S. Ce sous-test mesure la capacité de production fluide du langage, et fait partie de la batterie de test du D-KEFS [144]. Il a une haute validité interne et capacité test-retest (0.80-0.89) [144]. Le test COWA (Controlled Oral Word Association Test), ainsi que les tâches de fluidité verbale phonologique et sémantique sont très similaires au FAS; dans la tâche phonologique, le patient doit nommer le plus de mots possibles commençant avec une certaine lettre, en 1 minute; dans la tâche sémantique, il doit nommer le plus de mots ou d'objets d'une certaine catégorie [144].

### **Apprentissage et mémoire verbaux**

L'apprentissage verbal est étroitement relié à la mémoire verbale, et correspond à la portion d'encodage et de mémoire immédiate faisant appel au langage [144]. La mémoire verbale fait davantage appel à la capacité de stocker l'information à plus long terme et la capacité à aller chercher cette information [97]. Deux sous-tests ont été retenus pour l'apprentissage verbal, soit les sous-tests d'apprentissage (*learning trials*) du RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test) et le HVLT-R (Hopkins Verbal Learning Test – Revised). Ces deux tests, surtout utilisés par les neuropsychologues, prennent entre 10 et minutes à compléter [97]. Le RAVLT examine l'apprentissage verbale, la mémoire immédiate et la capacité à bloquer les interférences ou les distractions [144]. Le HVLT-R est un test similaire, plus bref; sa validité interne est toutefois moindre que le RAVLT[144]. Les sous-tests de rappel tardif (*delayed recall*) de ces mêmes tests sont utilisés pour évaluer la mémoire verbale.

### **Apprentissage et mémoire visuels**

Tout comme la portion verbale, l'apprentissage et la mémoire visuels sont étroitement reliés. Ils comprennent la perception visuelle, l'encodage de l'information visuelle, le stockage de cette

information, la capacité de rechercher l'information stockée et les capacités de construction visuospatiales [97]. Les sous-tests de rappel immédiat (*immediate recall*) du Rey Osterrieth Complex Figure Test (ROCF) et d'apprentissage (*learning trial*) du Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVM-T-R) sont utilisés pour l'évaluation de l'apprentissage visuel; les sous-tests de rappel tardif (*delayed recall*) de ces deux tests examinent la mémoire visuelle. Ces tests sont généralement utilisés par les neuropsychologues. Ils nécessitent la copie de formes géométriques simples (BVM-T-R) ou complexes (ROCF). Le ROCF a une validité interne plus importante [144].

### **Capacités visuospatiales**

Les capacités visuospatiales comprennent à la fois les habiletés de perception visuelle et de construction. Les patients présentant des déficits de ces capacités peuvent manifester de la négligence visuospatiale, c'est-à-dire qu'ils ignorent certains stimuli visuels dans un endroit précis de leur champ visuel. Cela peut les amener à se perdre ou à perdre des objets. Un exemple de dépistage de cette fonction est la praxie de construction, où on demande de copier des pentagones dans le MMSE [166], ou de copier un cube dans le MoCA [150].

Le seul test retenu dans notre analyse est le sous-test de copie du Rey Osterrieth Complex Figure Test (ROCF). Il évalue davantage les capacités de construction visuospatiales, mais également la mémoire visuelle [97]. Il a une validité interne et une fiabilité test-retest marginales à adéquate [144].

Cognitive domains	Tests	Psychometric parameters Characteristics	Internal consistency	Inter-rater reliability	Test-Retest reliability	Available Free ?	Administration time	Special formation needed
Global Cognitive Functioning - Screening	MMSE	Tests orientation, short-term memory, attention, language, praxis and visuospatial abilities Available in multiple languages online; online version available Low sensitivity (63.4%) and specificity (65.4%) for MCI <sup>[38]</sup>	==▲ <sup>[39]</sup>	▲▲ <sup>[39]</sup>	▲▲ <sup>[39]</sup>	Yes	5-15 min	None
Attention and Working Memory	Digit Span – Forward Digit Span – Backward Digit Span Total	Available on their own or part of IQ testing. Forward subtest tests attention efficiency; backward subtest tests the working memory <sup>[27]</sup>	▲▲	▲▲	Total: ▲▲ others: ▲	No – part of several memory or intelligence batteries	5-10min	Used mainly by neuropsychologists
Executive functions	D-KEFS – Color word interference 3 (inhibition) D-KEFS – Tower Test	Stroop variant that tests inhibition capacities of an automatic response, and cognitive flexibility <sup>[40]</sup> Tests planning, organisation, rule learning and inhibition <sup>[40]</sup>	▲ =	N/A	▲ ▼	No	5 min 5 min	D-KEFS kit necessary for scoring Used mainly by neuropsychologists
	WSCT – Perseverative errors WSCT – Categories	Examines executive functions, capacity to form abstract concepts, cognitive flexibility and use feedback <sup>[27]</sup>	=▲	▲▲	=▲	No	15-30 min for whole WSCT	Used mainly by neuropsychologists
	Stroop – Interference score	Measures the selective attention and cognitive control, which permits a person to maintain a specific goal in mind and suppress the habitual response <sup>[27]</sup>	▲▲	▲	▲▲	No	5 min	Used mainly by neuropsychologists
Speed of processing	Trail Making Test – A Trail Making Test – B Digit Symbol	Tests speed of processing, attention and cognitive flexibility TMT-A has a higher recall bias. Tests speed of processing and attention <sup>[27]</sup> Subtest of Weschler Adult Intelligence Scale	▼ ▲	▲▲ ▲▲	▼ ▲	No	5-10 min 5 min	Part of D-KEFS: Used mainly by neuropsychologists Used mainly by neuropsychologists D-KEFS kit necessary for scoring
	D-KEFS – Color naming (CWIT 1) D-KEFS – Word reading (CWIT 2)	Both subtests examine planning, organisation, rule learning and inhibition <sup>[40]</sup>	▲	N/A	▲	No	5 min 5 min	
Autobiographic Memory	Autobiographical Memory Interview (AMI) AMI – Short Form (AMI-SF) Columbia Autobiographical Memory Interview – Short Form (CAMI-SF)	Tests for retrograde amnesia (amnesia of events preceding the illness/treatment); semi-structure interview with exploration of 3 life-periods (childhood, early adult life and recent events) The AMI-SF was developed for ECT cognitive follow-up; more structured interview <sup>[41]</sup>	N/A	N/A	N/A	AMI-SF: Yes	30-50 min AMI-SF: 30 min	Used mainly by neuropsychologists AMI-SF: Developed for ECT cognitive follow-up; manual available
Verbal fluency	D-KEFS – Verbal fluency test FAS	Examines the fluent productivity in the verbal domain	▲▲	N/A	▲▲	No	5-10 min	D-KEFS kit necessary for scoring
	COWA Verbal fluency task – Phonological Verbal fluency task – Semantic	Examines the fluent productivity in the verbal domain	▲▲	▲▲	▲-▲▲	No	5 min	Information available online, but used mainly by neuropsychologists
Verbal learning	RAVLT – Learning trials HVLRT – Learning trials	Assesses of verbal learning, immediate memory span and susceptibility to interference Briefly assesses of verbal learning and memory	▲▲ ▼	N/A	=▲ ▼	No	Whole kit 10-15 min 10 min	Used mainly by neuropsychologists Used mainly by neuropsychologists
Verbal memory	RAVLT – Delayed recall HVLRT – Delayed recall	Assesses of verbal learning and memory, new verbal learning and susceptibility to interference Briefly assesses of verbal learning and memory	▲▲ ▼=	N/A	=▲ ▼=	No	Whole kit 10-15 min 10 min (+ 20-25 min delay)	Used mainly by neuropsychologists Used mainly by neuropsychologists
Visual learning	ROCF – Immediate recall	Examine visual memory and visuospatial construction abilities	▲▲	▲▲	▲	No	10-15 min (+3 min delay)	Used mainly by neuropsychologists
	BVMT-R – Learning	Examines visual learning and memory in a 3-tries of immediate recall of simple geometric visual designs	=▲	▲▲	=▲	No	15 min	Used mainly by neuropsychologists
Visual memory	ROCF – Delayed recall	Examine visual memory and visuospatial construction abilities	▲▲	▲▲	▲▲	No	10-15 min (+30 min delay)	Used mainly by neuropsychologists
	BVMT-R – Delayed recall	Delayed recall of the simple geometric visual designs after a 25 min delay (of distracting tasks)	▲▲	▲▲	=▲	No	<10 min (+25 min delay)	Used mainly by neuropsychologists
Visuospatial abilities	ROCF - Copy	Examine visual memory and visuospatial construction abilities <sup>[40]</sup>	=▲	▲▲	▲	No	10-15 min	Used mainly by neuropsychologists

Legend: Internal consistency, inter-rater reliability and test-retest reliability are presented with Pearson *r* coefficient factor [144].

- High: 0.80-0.89      ▲▲
- Adequate: 0.70-0.79      ▲
- Marginal: 0.60-0.69      =
- Low: <0.60      ▼

Note: The right to use the different tests listed here can vary according to country, state, professional credentials, etc. These data come from neuropsychological studies, not specific to ECT patients. All cognitive tests need a basic formation to be administered correctly.

Tableau 5. – Psychometric properties of selected cognitive tests

# **Annexe 2 – Article: The Clinical Relevance of Dose Titration Protocols in Electroconvulsive Therapy: a systematic review of the literature**

Marilyne Landry, MD<sup>1</sup>, Morgane Lemasson, PhD<sup>2,3</sup>, Stephane Potvin, PhD.<sup>1,3</sup>, and Simon Patry, MD, FRCPC<sup>1,2,3,4</sup>.

## **Affiliations:**

<sup>1</sup>Psychiatry Department, University of Montreal

<sup>2</sup>Centre d'excellence en électroconvulsivothérapie du Québec (CEECTQ)

<sup>3</sup>Centre de recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal (IUSMM), CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

<sup>4</sup>Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec (IUSMQ)

## **List of abbreviations:**

ECT: Electroconvulsive therapy

RUL: Right Unilateral

BL: Bilateral

DT: Dose Titration

ABM: Age-Based Method

HABM: Half-Age Based Method

FHD: Fixed High Dose

MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

MMSE: Mini-Mental State Examination

MOCA: Montreal Cognitive Assessment

Pts: Patients

ST: Seizure Threshold

## **Abstract:**

**BACKGROUND:** Electroconvulsive therapy (ECT) remains the most effective treatment for several psychiatric disorders. Different methods exist to determine the electric charge to deliver during ECT treatment to achieve clinical efficacy and to avoid side effects; the debate regarding the method to prefer continues.

**OBJECTIVE:** The primary objective is to determine the clinical pertinence of dose titration (DT) method in comparison of other dosing methods, such as age-based method (ABM). The secondary objectives are to examine if certain populations would greater benefit from the DT protocols.

**METHODS:** A systematic review of the literature was conducted in April 2016 on this topic, in several databases.

**RESULTS:** The present literature was scarce and heterogeneous on this topic. Only five articles were found to clinically compare DT to another dosing method, and 12 articles hypothetically compared several dosing methods, but without measurement of clinical outcomes. No clear recommendations could be drawn from the current literature in regard to DT and the other dosing methods. Older patients could be at higher risk of overstimulation with ABM compared to DT, especially older women, but the clinical impact of this remains unclear.

**CONCLUSION:** It is difficult to assert the true clinical relevance of DT over the other dosing methods with the current literature, but DT remains the only method to individualise ECT treatments. More clinical studies are needed to clearly establish the safety and clinical relevance of the existing dosing methods, with routine use of validated clinical scales. Until then, we recommend following ECT guidelines such as APA (2001) and individualising ECT treatments as much as possible.

## **Introduction**

Nearly 80 years after its discovery, electroconvulsive therapy (ECT) remains the most effective treatment for several psychiatric disorders, especially in life-threatening or pharmacotherapy-resisting conditions<sup>i, ii</sup>. In North America, ECT is often seen as a last-resort treatment, mainly for

depressive disorders in geriatric patients<sup>iii</sup>. Its protestors primarily complain about the possible cognitive deficits. The possibility to develop cognitive side effects has substantially decreased following the refinement of ECT techniques, for example the replacement of sine wave, and the use of brief and ultra-brief pulse width<sup>ii,iv,v</sup>. As we know that ECT's therapeutic index is related to the patient's seizure threshold (ST)<sup>vi</sup>, ECT practitioners must carefully select an electric stimulus dosage that will exceed the ST enough to be effective, while delivering the lowest stimulus possible to avoid cognitive side-effects<sup>vii</sup>.

Different methods exist to help in the choice of the electrical charge, mainly age-based method (ABM), half-age-based method (HABM), fixed high dose (FHD) and empirical dose titration (DT) protocols. As age is one of the most important determinants of ST, numerous practitioners prefer ABM. However, the ST is reported to vary significantly among individuals, as far as 35 times in certain studies<sup>viii</sup>; and its most important determinants (age, sex, electrodes placement) only accounting for 36% of its variance, makes ST difficult to estimate<sup>ix</sup>. In fact, we could be concerned about older patients having low ST that could be at higher risk of over-stimulation when using ABM.

Empirical DT is generally considered the most precise technique to find each patient's ST, individualizing treatment<sup>vi</sup>. During DT, increasing subconvulsive charges are delivered until a generalized convulsion is produced for an adequate time (25 or 15 seconds, depending on studies). Although some risks were formerly associated with these subconvulsive charges, recent studies showed no increase of cardiovascular incidents, such as arrhythmias, during titration sessions<sup>x</sup>.

Nevertheless, the present literature is not abundant concerning the superiority of any of these methods. The APA and the UK guidelines recommends that treatments should be individualised<sup>xi</sup>,<sup>xii</sup>. The primary objective of this study was to determine the clinical relevance of DT in ECT in comparison to the other electrical dosing methods. The secondary objective was to examine if certain populations would greater benefit from DT. In order to address these, the current scientific literature was systematically reviewed.

## **Material and methods**

### **- Data sources and Search Strategies**

The research was conducted in April 2016 on the following databases: Cochrane, EBM reviews, Embase and Ovid Medline. The key words were "Electroconvulsive Therapy" or "ECT" or "Electroconvulsive therapy", and "titration". There was no limitation on publication date. After duplicates removal, 398 articles were found and included for title and abstract screening.

### **- Inclusion and Exclusion Criteria**

We included any studies that compared DT in ECT to another method of electrical dosing (ABM, HABM, and FHD). Exclusion criteria were conference papers, letters or commentaries, reviews, meta-analysis, and articles not available in French or English. After title and abstract screening, 48 articles were analyzed. After removal of off-topic articles, only 17 articles fulfilled our criteria and were included in the study: 5 where DT was clinically compared to another electrical dosing method, and 11 where it was hypothetically compared, plus one additional article submitted for review with hypothetical comparison in a large sample. These 17 articles were reviewed and discussed between all four authors.



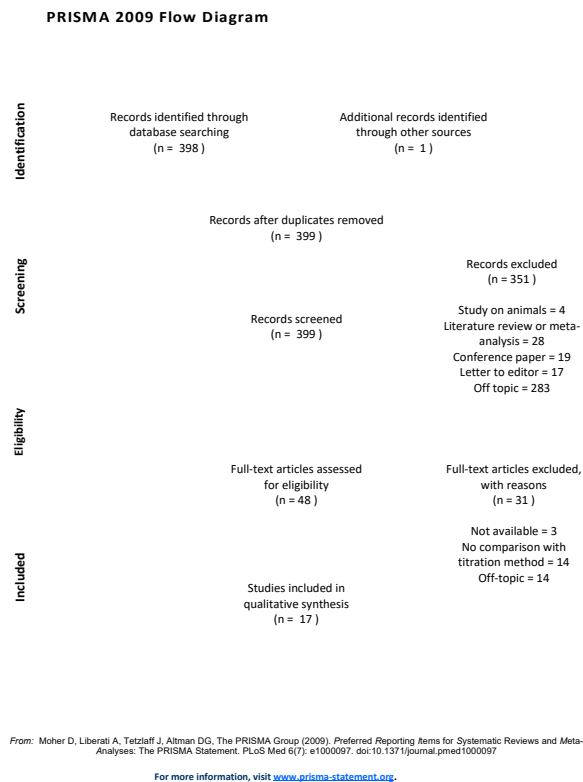


Figure 7. – PRISMA flow diagram

## Results

### - Clinical comparison of electrical dosing methods

6 articles clinically compared DT with one or more other electrical dosing methods, but as two articles analyzed the same cohort of patients, only one of these two was included here<sup>xiii,vi</sup> (See Table 1). For easier comprehension, Group 1 always refer to the DT group, and Group 2 to the compared method. Overall, the studies included only limited sample sizes, and results were heterogeneous: two studies favored DT, one favored FHD, and two others could not conclude in favor of one method.

Chung et al. favored DT for non-urgent cases, over fixed dose by sex in BL ECT (144 mC for females and 288 mC for males)<sup>xiv</sup>. The two groups were significantly different regarding age, but were

otherwise comparable in other baseline characteristics. There was no statistically significant differences between the groups regarding clinical outcomes or cognitive side effects, but unfortunately, no standardized clinical scales were used.

Frey et al. also favored DT over ABM, in RUL ECT<sup>xv</sup>. The DT group received 2.5 x ST, which could account for the increased switch to BL ECT in that group and higher number of ECT treatments. Overall, there was no significant differences in clinical outcomes and cognitive side effects, using CGI scales.

Ward et al. compared DT (with 2.5 x ST) to FHD in RUL ECT and found no clear benefice of DT; supporting FHD as an adequate alternative<sup>xvi</sup>. There was no difference in adverse cognitive effects, although there was no standardized cognitive testing. There was higher protocol nonadherence in the DT group, giving treatment doses even lower than the 2.5 x ST that was advocated (1 to 1.5 x the ST), which could account for the longer ECT treatments in DT group.

McCall et al. compared DT (with 2.25 x ST) to FHD<sup>vi</sup>. The response rate was significantly greater in the FHD group than in the DT group; however, this was accompanied by increased cognitive adverse effects. The difference in total number of ECT sessions also favored the FHD group. Overall, the study could not conclude in favor of one method.

Finally, Aten et al. compared DT (with 6 x ST in RUL and 2.5 x ST in BL ECT) to ABM<sup>xvii</sup>. The titration was repeated every 6 sessions, to adjust adequately the electrical charge. As both groups differed significantly regarding the initial electrode placement, any results should be cautiously interpreted. There were no differences in clinical and cognitive outcomes at 1-week post-ECT. In this study also, DT was associated with more ECT sessions than ABM, although the repetition of titration every 6 sessions must be accounted for. The authors found no clear benefice of repeated DT over ABM.

In these articles, there was only limited information exploring if certain populations would greater benefit from DT. Only one study indicated that ABM may produce excessive stimulation for elderly patients, and that they were more likely to necessitate restimulation to achieve an adequate seizure, suggesting that they would better benefit from DT<sup>xvi</sup>.

Authors Year of publication	N	Titration protocol (Group 1)	Compared to (Group 2)	Electrode placement	Age	Sex	Diagnostic: N (%)	Clinical Outcomes	Sides Effects	Population at higher risk	Conclusion / Recommendation
Chung J.P.Y., Yim P.H., W. Dum E.L.,W 2009	Group 1: N=17 Group 2: N=17 Total: N=34	48 mC – 96 mC – 192 mC No further information for RUL treatment Treatment given at 1.5 x ST in BL; No information for RUL dosing	Prescribed dosage: 144 mC for F 288 mC for M	Group 1: BL for 15 pts (76.4%) Group 2: BL for 10 pts (58.8%)	Group 1: 52 (±11.3) Group 2: 72 (±16)	Overall sex: 4 M/30 F	Overall diagnostics: 22 (60%) MDE BD: 5 (13.9%) 2 (6%) SCZ 2 (6%) SCA	No standardized scale used; no statistically significant difference between groups in clinical improvement (p=1.00). DT patients were generally discharged earlier (44–45 days vs 68–140 days; not statistically significant p=0.50).	No standardized scale used. No subjective or objective short- term cognitive side effects were described. No statistically significant difference between group 1 (n=15, 26.8%) and group 2 (n =15, 32.6%) No long-term cognitive testing.	Not indicated.	Authors favour the use of DT in non-urgent cases for BL ECT.
Frey R., Heiden A., Scherfetter J., Schreiner D., Blaabjær T., Tauscher J., Felleker P., Kasper S. 2001	Group 1: N=11 Group 2: N=11 Total: N=22	Titration in increments of 10% of the Thymatron: 10%–20%–30%... Treatment given at 2.5 x ST in RUL.	ABM	Initially RUL, switch to BL if no adequate response (no information on dosing protocol)	Group 1: 52 (±11.3) Group 2: 52.5 (±11.3)	Group 1: 3 M/8 F Group 2: 3 M/8 F	Group 1: 1 (9.09%) MDE 1 (9.1%) SCZ, catatonic type Group 2: 1 (9.09%) MDE 1 (9.1%) SCZ, catatonic type	CGI scale was used to assess clinical improvement; no statistically significant difference between groups in clinical improvement (p=0.4). Group 1 required more BL switch than Group 2 (7 vs 2), which were associated with longer ECT course treatment.	CGI Side-effect scale was used to assess cognitive side effects. Results not separated by groups. More important cognitive side effects in BL (7/9 pts, 77%) than RUL (0/5, 0.3%).	Older patients may receive excessive stimulus dose according to ABM. They were also more likely to necessitate re-stimulation with ABM than DT. Patients were not given inadequately high stimulus dosage with a FHD.	As the data suggest that the clinical improvement is relative to a stimulus of adequate intensity, DT should be used to assess ST in the first ECT session.
Ward, W. K., Lush P., Kelly, M., Frost A. D. J. 2006	Group 1: N=96 Group 2: N=46 Total: N=102	Titration protocol not indicated. Treatment given at 2.3 x ST in RUL.	FHD = 333 mC	RUL	Group 1: 50.9 (± 17.1) Group 2: 47.3 (± 17.5)	Group 1: 26 M/30 F Group 2: 22 M/24 F	Group 1: UD: 34 (60.7) BD: 5 (8.9) Psychotic disorder: 17 (30.4) Group 2: UD: 26 (56.5) BD: 5 (10.9) Psychotic disorder: 15 (32.6)	No standardized scales used; Group 1 received significantly more ECT sessions (7.6 ± 4.69 vs 5.9 ± 2.53). Protocol adherence was higher in Group 2 (13% protocol violation vs 48.2% in group 1).	No standardized scales used. Subjective or objective short- term cognitive side effects were described. No statistically significant difference between group 1 (n=15, 26.8%) and group 2 (n =15, 32.6%) No long-term cognitive testing.	Not indicated	Supports FHD as an alternative to DT protocol with 2.3 x ST RUL ECT.
Vaughn McCaig, W., Ward, W. K., Lush P., Waine, R. D., Skokim, H. A. 2000	Group 1: N=36 Group 2: N=36 Total: N=72	32 mC then increments of 50% until ST was established. Treatment given at 2.25 x ST in RUL.	FHD = 403 mC	Initially RUL, switch to BL if no adequate response (no information on BL dosing protocol)	Group 1: 62.1 (± 13.8) Group 2: 65.1 (± 13.0)	Group 1: 10 M/26 F Group 2: 8 M/28 F	Group 1: UD: 33 (92) BD: 3 (8) Group 2: UD: 30 (83) BD: 6 (17)	Rate of response significantly higher in Group 1 (p=28, 39%); p=0.02. Group 1 received significantly more ECT sessions (7.4 ± 2.8 vs 5.9 ± 1.9; p=0.03), with a higher percentage requiring BL ECT (17% vs 8% p=0.29).	The Global Cognitive Disturbance Scale was used to assess pre-ECT vs 1.2 days post-ECT). ST was significantly higher in Group 2 (30% vs 7%, p=0.02); FHD was also associated with greater loss of autobiographical memory loss (p=0.01) and longer time to achieve ST (p=0.03). No long-term cognitive testing.	Not indicated The stimulus dose relative to the ST was the only significant predictor of cognitive impairment.	Authors cannot conclude in favor of either dosing method; FHD appears to have a higher efficacy, but is associated with a more important cognitive disturbance in short-term cognitive testing.
Alm J.J., Oudega M., van Esel E., Stek M.L., van Waarde J.A. 2015	Group 1: N=39 Group 2: N=40 Total: N=79	Titration protocol not indicated Dose titration repeated every 60 seconds for dose adjustment Treatment given at 6 x ST for RUL and 5 x ST for BL ECT	ABM	Group 1: RUL for 26 pts (66.7%) Group 2: RUL for 38 pts (95%)	Group 1: 71.2 (±9.4) Group 2: 71.2 (±4.9)	Group 1: 13 M/26 F Group 2: 12 M/28 F	All patients met criteria for MDE Psychotic features in 17 pts (43.6% of Group 1, and 17 pts (42.5% of Group 2).	No difference in clinical outcome between the two groups using MAADS. Group 1 received significantly more ECT sessions (12 (10-14.8) vs 10 (11-22), p=0.024).	No difference in cognitive side effects, using MMSE 1 week pre- ECT and 1 week post-ECT. No long-term cognitive testing.	Not indicated	No clinical benefit of repeated DT regarding effectiveness of cognitive side effects. Repeated DT was associated with longer ECT treatment than ABM.

For easier comprehension, Group 1 always refer to the DT group, and Group 2 to the compared electrical dosing method.

UD: Unipolar depression; BD: Bipolar disorder; MDE: Major Depression Episode; SCZ: Schizophrenia; SCA: Schizoaffective Disorder; ST: Seizure Threshold; RUL: Right Unilateral; BL: Bilateral; FHD: Fixed High Dose; DT: Dose Titration; ABM: Age-based method; HABM: Half-Age based method; mC: millicoulomb; F: Females; M: Males; BMI: Body Mass Index; BZD: Benzodiazepines; CGI: Clinical Global Impression; pts: patients.

Tableau 6. – Articles with clinical comparison between electrical dosing methods

### - Hypothetical comparison of electrical dosing method

12 articles were found to compare hypothetically DT to other electrical dosing methods (see Table 2). The general methodology was similar: DT was used to determine ST; afterwards, the authors would calculate the approximate electrical dosage that the patients would have received according to other methods (ABM, HABM or FHD). As these comparisons are only hypothetical, generally no clinical outcome was assessed. Thus, the clinical superiority of one method over the others is difficult to assert. Overall, 6 articles explored the dosing methods in RUL ECT (total N=648 pts), 10 in BL ECT (total N=1037 pts), and 1 in BF ECT (total N=30 pts).

Several articles favored DT. Two articles<sup>xviii, xix</sup> recommended the use of DT, in order to avoid overstimulation. Five other articles tended to favor DT over the other dosing methods<sup>xx, xxi, xxii, xxiii, xxiv</sup>. It was generally found that DT was easy to administer<sup>xxiv</sup> and that it was a safe technique, as no significant side effects were associated to the subconvulsive stimuli in these clinical samples<sup>xix, xxi</sup>. It was also the most precise strategy to individualise ECT<sup>xxiii</sup>.

Three articles tended to favour the use of HABM<sup>xxv, xxvi, xxvii</sup>, stating that this method would lead to fewer excessive charges than FHD and ABM, and could be the method of choice to avoid DT in patients with increased anesthetic risks<sup>xxv</sup>. HABM was also found to be easy and practical<sup>xxvi</sup>. On the other hand, several articles showed that HABM would have produced insufficient charges, as high as 32% of the clinical sample<sup>xxii</sup>, i.e. for patients taking benzodiazepines.

One study favored a dose fixed by age<sup>xxviii</sup> (200 mC if < 65 years old, and 250 mC if ≥ 65 years old). This strategy resulted in more successful 1<sup>st</sup> treatment than DT, while avoiding the cumulative electrical dose of the subconvulsive charges in DT, even though the clinical impact of cumulative dose is debatable.

None of these articles concluded in favor of ABM or the FHD. It was reported that ABM may lead to electrical doses far in excess to ST, sometimes up to 15 x the ST<sup>xviii</sup>, especially in the elderly<sup>xx, xxi, xxiii</sup>. In certain clinical samples, as high as 57.5% of the sample would have been overstimulated with the FHD method<sup>xxv</sup>.

Regarding the populations at higher risk, multiple studies found that elderly patients could be at an increased risk of overstimulation with ABM<sup>xx, xxi</sup> or FHD<sup>xxiii, xxix</sup>, in regard to their ST, for both RUL and BL ECT. Lemasson et al. and Tiller et al<sup>xix</sup>. specified that older women, especially in RUL ECT, shown the greatest differences in charges between DT and ABM, even if the clinical impact of these differences is still unclear. With HABM, young patients could be more exposed to unnecessary understimulations<sup>xxii</sup>.

Authors Year of publication	N	Titration protocol (Group 1)	Compared to (Group 2)	Electrode placement	Age	Sex	Diagnostic: N (%)	Population at higher risk	Factors determining ST	Conclusion / Recommendation
Heikman P., Tuunainen A., Kuoppasalmi K. 1999	N=80	RUL : 25.2 - 50.4 - 75.6 - 100.8 mC  BF : 50.4 - 100.8 - 151.2 - 201.6 mC  No information on treatment parameters.	ABM (age x 5.0 = charge in mC); HABM (age x 2.5 = charge in mC); FHD of 378 mC (for RUL only)	RUL: 50 pts (62.5%)  BF: 30 pts (37.5%)  RUL: mean age of 49.8 (range 28-69)  BF: mean age of 47.3 (range 24-77)	Data separated by electrode placement: RUL: mean age of 49.8 (range 28-69)  BF: mean age of 47.3 (range 24-77)	RUL: 17 M / 33 F  BF: 10 M / 20 F	All pts met diagnostic criteria for MDE, either UD or BD	Pts with low ST are at risk to receive excessive stimulus, up to 12 x ST in RUL with ABM, and up to 15 x ST in RUL with FHD, but the population at risk of having a low ST is not defined.	Weak positive correlation between age and ST, different depending on gender: in RUL ECT, significant correlation between age and ST in men; not significant in women. In BF ECT, significant correlation between age and ST in women.	Use of DT is recommended.
Tiller J.W.G., Ingram N. 2006	N=203	Not fully detailed in the article; titration began at 25 mC in F and 50 mC in M  No information on treatment parameters.	ABM and HABM	RUL	Mean age: 52.3 ± 18.2	54 M / 149 F	All pts met diagnostic criteria for MDE.	The ABM would have selected an excessive stimulus for 30% of women and 8% of men, while giving an ineffective low stimulus for 2% of women and 7% of men. The HABM would have been ineffective for 64% of pts.	Significant positive correlation of ST with age, with higher ST in men than women (p<0.001).	For high RUL ECT, DT should be used to determine ST.
Beale M.D., Kellner C.H., Pritchett J.T., Bernstein H.J., Burns C.M., Knapp R. 1994	N=134	72 - 113.4 - 226.8 - 453.6 mC	ABM	RUL: 52 pts (38.8%)  BL: 82 pts (61.2%)	Not clearly indicated 22 pts < 25 y.o. 57 pts between 40- 65 y.o. 55 pts > 65 y.o.	68 M / 66 F	Not indicated	Significant risk of excessive electrical stimulus in BL ECT with ABM, especially in elderly pts. Elderly pts at risk of excessive stimulus even with RUL ECT.	Significant positive correlation of age on ST (p=0.0001) and electrode placement (BL > RUL, p=0.0001).  No significant effect of gender on ST (p=0.54)	No clear recommendation. DT may be a clinically useful step in optimizing ECT techniques; it is a safe and practical method.
Enns M., Karvelas L. 1995.	N=66	33 - 55 - 88 - 128 - 192 - 288 - 403 - 576 mC  Treatment given at 2- 2.5 x ST in RUL and 1.4- 1.6 x ST in BL	ABM and a formula involving age, sex, and electrode placement described in the MECTA SR1 manual	RUL: 46 pts (69.7%)  BL: 23 pts (34.8%)	Mean age: 52.1 ± 19.5	25 M / 41 F	MDE: 56 pts (84.8%) SCA: 8 pts (12.1%) Manic episode: 2 pts (3.0%)	The ABM would have selected an excessive stimulus of > 3.5 x ST in BL for 13.0% of pts, all elderly; and of > 11.0 x ST in RUL for 4.7% of pts, also elderly. The formula from the MECTA SR1 manual would have overestimate the stimulus in some pts (8.7%), and underestimate it for others (7.0%).	Significant positive correlation of ST with age (p<0.001), gender (higher in men; p<0.001), and electrode placement (higher in BL ECT; p<0.001). Weight did not correlate with ST (p=0.22); inconclusive data regarding anesthetic (pentothal) use.	No clear recommendation, although DT is a practical and more consistent method to individualize ECT.
Chanpattana W., Chakrabhand S., Techakasem P., Raksakietisak S. 2000	N=106	60 - 120 - 180 - 230.4 - 288 - 403.2 - 576 mC  Treatment given at the next level (approx. 1.25-1.5 x ST) in BL	ABM and HABM	BL	Not clearly indicated 36 pts < 30 y.o. 37 pts between 31- 40 y.o. 33 pts > 40 y.o.	51 M / 55 F	SCZ: 97 pts (91.5%) SCA: 9 pts (8.5%)	The HABM would have underestimated the stimulus for 32% of all pts, mainly in young pts (47% of <30 y.o.).	Significant positive correlation of ST with age (p<0.001), accounting for only 11.2% of the ST variance; no impact of gender on ST.	No clear recommendation. DT is the best- established method to estimate ST, but HABM could be more convenient.
Shapira B., Lidsky D., Gorfine M., Lerer B 1996	N=47	Protocols depending on ECT machine: Thymatron: 75 - 126 - 176 - 252 - 327 - 428 - 504 mC Mecta-D: 72 - 120 - 168 - 252 - 335 mC Mecta SR-1: 76 - 134 - 179 - 235 - 313 - 409 - 518 - 576  Treatment given at 1.5 x ST in BL	ABM, HABM and FHD	BL	Mean age: 54.3 (±10.5)	15 M / 32 F	All pts met diagnostic criteria for MDE.	Population at higher risk not defined. Older patients would be at higher risk of overstimulation with ABM, as would all group age with FHD. HABM would result in more suprathreshold stimulation.	Significant positive correlation between ST and age (p=0.01), medication resistance (p=0.04), duration of current depressive episode (p=0.02). The correlation was weaker with gender (p=0.13) and baseline HAM-D score (p=0.06). These factors together accounted for 23.9% of the ST variance.	No clear recommendation, but ST was found to be highly variable, and DT would allow to determine ST to give an individualized treatment.
Chung K.F., Wong S.J. 2001	N=22	According to Coffey et al. 32 - 48 - 80 - 128 - 192 - 288 - 403 - 576 mC  Treatment given at next step in BL	HABM	BL	Mean age: 43.7 (±16.7)	7 M / 15 F	SCZ: 9 pts (40.9%) SCA: 4 pts (18.2%) MDE: 5 pts (22.7%) BD: 4 pts (18.2%)	Population at higher risk not defined. HABM would have overestimate stimulus for 44% of the clinical sample.	No statistical correlation between ST and age, gender, BMI, head circumference and nasion-inion distance; possibly due to small clinical sample.	No clear recommendation. DT could be performed in the majority of pts receiving ECT.

Authors Year of publication	N	Titration protocol (Group 1)	Compared to (Group 2)	Electrode placement	Age	Sex	Diagnostic: N (%)	Population at higher risk	Factors determining ST	Conclusion / Recommendation
Laidlaw J., Bentham P., Khan G., Staples V., Dharivai A., Coope B., Day E., Fear C., Marley C., Stemman J.  2000	N=33	Step 1 for RUL in F: 25 mC Step 1 for RUL in M and BL in F: 50 mC Step 1 for BL in M: 76 mC 126 - 201 - 277 - 403 - 504 - 756 - 1008 mC  Treatment given 1 step above ST for BL and 2 steps above ST for RUL	ABM, HABM and FHD	RUL: 7 pts (21.2%)  BL: 26 pts (78.8%)	Mean age: 54.4 (range 19-83)	10 M / 23 F	All pts met diagnostic criteria of MDE.	Population at higher risk of poor stimulus estimate not defined. ABM would have given an excessive stimulus in 60.6% of pts (especially in BL ECT), and ineffective stimulus in 6.1%. HABM would lead to excessive stimulus in 12.1%, and ineffective in 24.2% (especially in RUL). FHD would lead to excessive stimulus in 57.5% of pts.	Not indicated.	HABM appears to be a more accurate predictor of optimal treatment dose. DT could be reserved for pts at higher risks of extreme variations of ST (risks not defined) and should be avoided for pts at increased anesthetic risk.
Petrides G., Braga R.J., Fink M., Mueller M., Knapp R., Husain M., Rummans T., Bailine S., Malur C., O'Connor K., Kellner C.  2009	N=402	In percentage of charge: 5 – 10 – 20 – 40 – 80 % (Pts ≥ 50 yr. started at 10%)  Treatment given at 1.5 x ST in BL	HABM	BL	Mean age: 55.2 (+/- 16.5)	120 M / 282 F	All pts met diagnostic criteria for MDE.	Population at higher risk not defined. HABM would have understimulated 33% of the clinical sample, with no concerns of overstimulation.	Strong positive correlation between ST and age (p<0.0001); weaker but still statistically significant correlation between ST and gender (male gender associated with higher ST; p=0.015). Other factors studied (ethnicity, presence of psychotic features, severity of baseline disease, use of BZD, antidepressants, neuroleptics and anticonvulsants) were not found to correlate with ST.	No clear recommendation. DT doesn't offer a clear advantage. HABM offers a practical alternative to DT.
Yasuda K., Kobayashi K., Yamaguchi M., Tanaka K., Fuji T., Kitahara Y., Tamaoki T., Matsushita Y., Nunomura A., Motohashi N.  2015	N=54	50.4 – 100.8 – 201.6 – 403.2 mC  Treatment given at 1.5 x ST in BL	HABM	BL	Mean age: 58 (+/- 15)	23 M / 31 F	MDE: 35 pts (64.8%) BD: 13 pts (24.1%) Psychotic disorder: 6 pts (11.1%)	Population at higher risk not defined. HABM would have understimulated 28% of pts, but no information on overstimulation.	Significant positive correlation between ST and age (p=0.002), sex (higher in M; p=0.044), history of previous ECT (associated with lower ST; p=0.025); and use of BZD (p=0.027). No correlation between BMI and ST, nor with use of neuroleptics.	No recommendation. HABM is especially useful in women and in pts not taking BZD.
Bennett D.M., Perrin J.S., Currie J., Blacklaw L., Kuriakose J., Rao A., Reid J.C.  2012	N=62	According to the ECT Handbook Protocol 25-50-75-175 mC  Treatment given at 1.5 x ST in BL	HABM and a dose fixed by age: < 65 yr.: 200 mC > 65 yr.: 250 mC	BL	Mean age: 53 (IQR 42- 67)	16 M / 47 F	All pts met diagnostic criteria of MDE.	Population at higher risk not defined. HABM would not have overstimulated any pts. Using the dose fixed by age, only one patient (1.6%) would have been overstimulated (at 4 x ST).	Significant higher ST in older population (p=0.03).	No clear recommendation. A dose fixed by age would simplify ECT processes and result in more effective first treatment.
Lemasson, M., Rochette, L., Haesbaert, F., Galva, F., Poulet, E., Lecomte, M., Lacroix, A., Patry, S.  Article under review	N=503	MECTA protocol  Treatment given at 6 x ST in RUL, and 2 x ST in BL	ABM and HABM	RUL: 290 pts  BL: 213 pts	Not clearly indicated 18-40 yr: 130 pts 45-64 yr: 180 pts ≥ 65 yr: 193 pts	RUL: 111 M / 179 F  BL: 60 M / 153 F	Not specified.	Population at higher risk not defined. ABM led to higher charge than DT in RUL, especially for elderly, even more so if F.	Significant positive correlation between ST with age, for both RUL and BL (p<0.001); ST was also higher in M than F (p=0.002 for RUL, p=0.052 for BL).	No clear recommendation. ABM could lead to higher charges in elderly women than DT. ABM could be adequate for men < 65 yrs.

For easier comprehension, Group 1 always refer to the DT group, and Group 2 to the compared electrical dosing method. As these studies only hypothetically compared the electrical dosing methods, there was generally no clinical outcome or side effects measured.

UD: Unipolar depression; BD: Bipolar disorder; MDE: Major Depression Episode; SCZ: Schizophrenia; SCA: Schizoaffective Disorder; ST: Seizure Threshold; RUL: Right Unilateral; BL: Bilateral; BF: Bifrontal; FHD: Fixed High Dose; DT: Dose Titration; ABM: Age-based method; HABM: Half-Age based method; mC: milliCoulomb; F: Females; M: Males; BMI: Body Mass Index; BZD: Benzodiazepines; CGI: Clinical Global Impression;

## Tableau 7. – Articles with hypothetical comparison between electrical dosing methods

### Discussion

To our knowledge, this is the first systematic review attempting to establish the clinical relevance of DT in ECT, which was our primary objective. The available clinical data was scarce and heterogenous, thereby we were unable to conduct a meta-analysis on the subject, and it is difficult to draw any conclusions with the present literature.

Numerous biases were detected in the articles reviewed. First, the clinical comparison of FHD to moderately suprathreshold (2-3 x ST) after DT seems rather insufficient in RUL ECT, as nowadays, we use 5-6 x the ST in RUL to obtain adequate clinical responses (Level 1 of evidence, CanMat 2016)<sup>ii</sup>. Therefore, the apparent superiority of FHD might be more related to the dose chosen rather than the DT itself. Furthermore, the lack of objective clinical and cognitive testing makes it difficult to conclude on clinical relevance. Short term cognitive assessments (2 days to 1-week

post-ECT) seems premature, and conclusions based on these could be inconstant, as we know that patients tend to have more cognitive effects immediately post-ECT, which improves after two weeks for a majority of patients<sup>xxix</sup>. Robertson and Pryor even stated that cognitive follow-up should not be sooner than 6 months post-ECT, up to one year, to allow an optimal stabilisation of permanent cognitive deficits and a better assessment of retrograde amnesia<sup>xxx</sup>. Also, the mixing of different electrode placements could be a confounding factor, as we know that BL ECT are related to increased cognitive side effects and different clinical response<sup>xxxi</sup>. Finally, one study indicated that DT was associated with a decreased adherence to protocol, but the following of post-ictal suppression index in their DT group, instead of only an «adequate EEG» in their FHD protocol, can be a confounding factor<sup>xiv</sup>.

Our secondary objective was to assess if certain populations would greater benefit from DT. Several studies mentioned that elderly patients would be at greater risk of excessive charge in relation to their ST with ABM, for both RUL and BL ECT<sup>xx, xxi, xxiii, xxix</sup>. Lemasson et al. and Tiller et al. both noted that elderly women could be at an even greater risk of higher differences between the stimulus doses and their ST with ABM<sup>xix, xxix</sup>. Unfortunately, the clinical implications of these excessive stimulation were not thoroughly studied. As the majority of our ECT patients in Canada are elderly, we should be especially careful<sup>iii, xxxii</sup>.

We tried to limit the bias in this present review by researching multiple databases and by using broad inclusion criteria. It was difficult to assess the quality of these studies, but several limitations were found. First, these studies included only a limited number of patients, which can weaken the statistical power. Second, they included different methodologies, such as different titration protocols and electrode placements, which makes it harder to establish significant trends. Third, the studies with clinical comparison sometimes lacked important data, such as medication and anesthetic protocols. Finally, the lack of clinical data and standardized scales for clinical outcomes and side effects weakened the overall quality of the studies.

## Conclusion

Considering scarce and heterogeneous results, it is impossible to confirm or deny the clinical relevance of DT over other dosing protocols. DT remains the best method to individualise ECT,

thus avoiding excessive electrical doses related to ST, which could help decrease cognitive side effects associated with these excessive doses. As discussed earlier, elderly patients could benefit even more from DT, especially elderly women, but more clinical studies are needed to clearly establish the safety and clinical relevance of the existing dosing methods. Until then, we recommend following ECT guidelines such as APA (2001) and individualising ECT treatments with DT.

As the lack of scientific data is one of the major arguments against ECT, we should try to establish more substantial objective data, in order to decrease ECT-related side effects, to help decrease stigmatisation surrounding ECT and to address patients' apprehensions. National ECT databases, such as seen in Scotland<sup>xxxiii</sup> and Sweden<sup>xxxiv</sup> could provide reliable data on large samples, facilitating future studies and helping to improve practice.

Routine use of validated clinical scales, such as MADRS or HDRS for depressive symptoms, and MMSE or MoCA for basic cognitive testing, and longer follow-up would be interesting solutions. In further studies regarding ST and DT protocols, clinical comparisons instead of hypothetical comparisons seem more suitable to assess clinical relevance and safety of the different dosing methods.

No conflict of interest.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

(Voir plus bas pour les références spécifiques à cette annexe).





# Annexe 3 - Consentement spécifique à l'ECT et dépliant d'information destiné aux usagers et leur famille



## FORMULAIRE DE CONSENTEMENT À L'ÉLECTROCONVULSIVOTHÉRAPIE ET À L'ANESTHÉSIE

J'ai pris connaissance de la brochure concernant l'électroconvulsivothérapie (ECT).  
(Ce que vous devez savoir sur l'ECT, CEECTQ)

Initiales

Je reconnais que l'ECT m'a été prescrite  
(ou à la personne que je représente) pour traiter le (la) :

Inscrire le nom de la maladie

Initiales

### 1. Informations concernant l'ECT

Mon médecin \_\_\_\_\_ m'a expliqué les informations contenues dans la brochure et a répondu à toutes mes questions de manière satisfaisante. Il m'a également informé des motifs justifiant le choix de l'ECT pour ma condition mentale, des bénéfices attendus, des risques et des effets indésirables, des conséquences en cas de refus de ce traitement ainsi que des alternatives disponibles et scientifiquement reconnues à ce traitement.

J'ai eu le temps nécessaire pour discuter de la pertinence d'utiliser ce traitement et de ses alternatives avec mes proches et avec l'équipe de soins.

Je comprends que l'ECT consiste à envoyer, **sous anesthésie générale**, un faible courant électrique au niveau de la tête avec des électrodes pour provoquer une convulsion. L'ECT peut être administrée de manière bifrontale, bitemporale ou unilatérale selon la sévérité de la maladie, les effets indésirables potentiels et la réponse de la personne au traitement. La plupart des personnes répondent rapidement à l'ECT; d'autres voient leur état s'améliorer, mais rechutent et ont besoin alors d'autres séances; et quelques-unes ne voient pas d'amélioration. L'importance des effets secondaires peut également varier d'une personne à l'autre.

J'ai été informé(e) que ma condition médicale générale sera étroitement surveillée par l'équipe médicale qui mesurera l'activité électrique de mon cerveau, ma tension artérielle, mon pouls et mon niveau d'oxygène dans mon sang.

J'ai été informé(e) des maladies pour lesquelles ce traitement est généralement indiqué :

- Dépression majeure réfractaire;
- Certaines formes de catatonie;
- Trouble bipolaire forme maniaque réfractaire;
- Schizophrénie réfractaire.

J'ai été informé(e) des indications d'utilisation de l'ECT :

- Les traitements habituels ont échoué;
- Les traitements habituels ne sont pas tolérés ou sont contre-indiqués;
- La vie de l'utilisateur est menacée à court terme;
- L'utilisateur a une condition pour laquelle l'ECT est efficace;
- L'utilisateur a bien répondu à l'ECT dans le passé et il préfère ce traitement.

J'ai été informé(e) des effets secondaires les plus fréquents associés à l'ECT :

- Confusion;
- Maux de tête;
- Courbatures ou raideurs musculaires;
- Nausées;
- Troubles de mémoire (généralement reliés au nombre et au type de traitements reçus). Ces troubles disparaissent habituellement dans les jours ou les mois suivant le traitement par ECT. Cependant, il est possible que certains souvenirs soient définitivement effacés.

J'ai été informé(e) des rares complications suivantes :

- Dislocation ou fracture d'un os;
- Complication dentaire;
- Rythme cardiaque irrégulier;
- Décès (taux équivalent à celui de l'anesthésie générale).

Nom de l'usager	N° de dossier
-----------------	---------------

Je reconnais avoir pris connaissance des informations précédentes et je comprends que je peux recevoir les réponses à mes questions de la part du personnel médical.

Initiales \_\_\_\_\_

2. Consentement à recevoir des traitements d'ECT		
<p><b>Je comprends que le présent consentement est volontaire et qu'il peut être retiré verbalement en tout temps.</b></p> <p>Je consens à recevoir le traitement d'ECT à l'établissement de santé _____ selon les modalités suivantes :</p> <p>En phase aiguë : de _____ à _____ séances d'ECT sur une période maximale de deux (2) mois, à une fréquence de deux (2) à trois (3) séances par semaine.</p> <p>En phase d'entretien : de _____ à _____ séances d'ECT sur une période maximale de six (6) mois, à une fréquence qui sera définie par le médecin selon mon évolution.</p> <p>Je consens à recevoir les soins d'urgence nécessaires si mon état se détériore en cours de traitement.</p>		
Signataire : usager(e) ou personne autorisée	Date (année, mois, jour)	Témoin à la signature (facultatif)
		Famille ou proche ou intervenant
Contresignataire : médecin traitant	Date (année, mois, jour)	

3. Engagement de la personne
<p>En préparation à l'ECT, je m'engage à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne pas consommer d'eau ou d'autre liquide huit (8) heures avant chaque séance d'ECT;</li> <li>• Ne pas consommer d'aliments huit (8) heures avant chaque séance d'ECT;</li> <li>• Prendre, avant chaque séance d'ECT, uniquement le(s) médicament(s) autorisé(s) par le médecin;</li> <li>• Être accompagné(e) après chaque séance d'ECT.</li> </ul> <p>Je m'engage à respecter toutes les autres consignes fournies par l'établissement administrant l'ECT tout au long de mon traitement par ECT et de ma convalescence.</p>
Initiales _____

4. Consentement à l'anesthésie		
<p>Je consens à ce qu'une anesthésie générale me soit administrée par _____ ou par un autre médecin autorisé lors de mon traitement par ECT.</p> <p>Je reconnais avoir été informé(e) de la nature, des risques et des effets de cette anesthésie.</p>		
Signataire : usager(e) ou personne autorisée	Date (année, mois, jour)	Témoin à la signature (facultatif)
		Famille ou proche ou intervenant
Contresignataire : médecin traitant	Date (année, mois, jour)	

5. Engagement du médecin traitant		
<p><input type="checkbox"/> Je confirme l'aptitude de l'usager à consentir au traitement proposé.</p> <p><input type="checkbox"/> J'ai recours au consentement du représentant autorisé de l'usager.</p> <p>J'ai expliqué à l'usager (ou à son représentant) les informations concernant l'ECT (nature, but, bénéfices, risques, effets indésirables, procédures et traitements alternatifs) contenues dans la brochure et indispensables à son consentement éclairé.</p> <p>Je m'engage à répondre à ses questions et à le tenir informé(e) des progrès et des effets secondaires tout au long de son traitement par ECT.</p> <p>Je comprends qu'un nouveau consentement doit être obtenu en cas de changement de type de traitement (phase aiguë, phase d'entretien).</p>		
Nom du médecin traitant	Signature du médecin traitant	Date (année, mois, jour)



Électroconvulsivothérapie

# Ce que vous devez savoir sur l'ECT

Brochure destinée aux usagers  
et à leurs proches

## Introduction

Il est important que l'utilisateur comprenne la nature, le but et le déroulement de l'électroconvulsivothérapie (ECT), ses effets bénéfiques et ses effets indésirables, ainsi que les risques possibles. Il doit être informé des conséquences d'un refus de l'ECT et des possibilités de traitements alternatifs.

## Qu'est-ce que le traitement par ECT ?

L'ECT, aussi appelée sismothérapie, électroconvulsothérapie, thérapie électroconvulsivante ou électrochocs, est un traitement médical reconnu pour être efficace pour plusieurs troubles mentaux et certaines conditions médicales graves. Après une anesthésie générale, un courant électrique est envoyé pendant quelques secondes au niveau de la tête avec des électrodes. Ce courant produit une convulsion de courte durée dans le cerveau, mais ne cause aucune douleur.

## Comment l'ECT fonctionne-t-elle ?

Selon les études, l'ECT provoquerait dans le cerveau les mêmes changements que les antidépresseurs, mais de façon plus rapide. Le fonctionnement de l'ECT n'est pas encore complètement compris et fait toujours l'objet de recherches scientifiques.

## Qui sont ceux qui reçoivent l'ECT ?

Le médecin fait d'abord une évaluation complète des avantages et des inconvénients de cette thérapie pour l'utilisateur en comparaison avec les autres traitements disponibles. Aujourd'hui, l'ECT est surtout administrée aux personnes souffrant de dépression majeure sévère, de certaines formes de trouble bipolaire, de catatonie ou de schizophrénie, lorsque ces conditions sont résistantes (réfractaires) aux traitements habituels (ex. : médicaments et psychothérapie). L'ECT est utilisée quand :

- les traitements habituels ont échoué ;
- les traitements habituels ne sont pas tolérés ou sont contre-indiqués ;
- la vie de l'utilisateur est menacée à court terme et une intervention est nécessaire pour obtenir une amélioration rapide de son état ;
- l'utilisateur a une condition médicale pour laquelle l'ECT est efficace ;
- l'utilisateur a bien répondu à l'ECT dans le passé et il préfère ce traitement.

## Pourquoi ne remplace-t-on pas l'ECT par la médication ou la psychothérapie ?

La médication et la psychothérapie ne suffisent pas toujours pour améliorer l'état de santé de certains usagers. La documentation scientifique rapporte que près de 30 à 40 % d'entre eux sont résistants aux médicaments. Selon l'Association américaine de psychiatrie, 50 à 60 % des individus souffrant de dépression majeure sévère obtiennent une amélioration marquée quand l'ECT est utilisée après l'échec d'un ou de plusieurs essais d'antidépresseurs. Cette thérapie semble donc être un traitement efficace pour les personnes résistantes aux médicaments et qui suivent ou non une psychothérapie.

L'ECT soulage rapidement les symptômes et est particulièrement indiquée pour une personne présentant une maladie pouvant mettre sa vie en danger.

## Comment l'ECT est-elle administrée ?

L'ECT est souvent administrée le matin, et ce, jusqu'à trois fois par semaine.

**Avant le premier traitement et au besoin par la suite,** la condition générale de l'utilisateur est évaluée au cours d'une consultation (ex. : médecin-psychiatre et anesthésiologiste), par un examen physique et des tests de laboratoire. Toute condition médicale particulière est surveillée de très près.

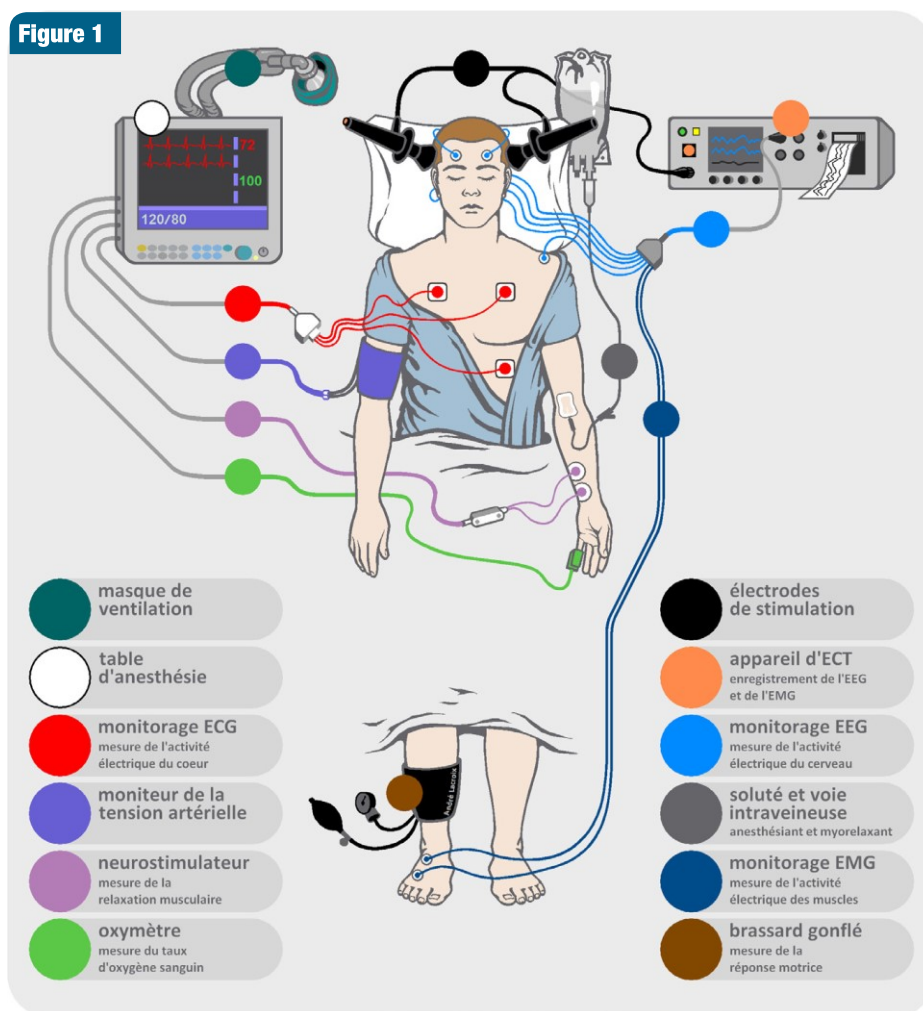
**La veille de l'ECT,** la médication habituelle pourra être modifiée par le médecin.

### Le jour de l'ECT,

- En raison de l'anesthésie générale, l'utilisateur doit être à jeun (ni boire, ni manger) environ huit heures avant l'ECT. Cependant, si le médecin l'autorise, certains médicaments peuvent être pris avec un peu d'eau. Des consignes supplémentaires pourront être appliquées au besoin (ex. : ne pas fumer, ne pas boire d'alcool, appliquer des règles d'hygiène particulières, retirer les prothèses dentaires).
- Dans la salle de traitement, un soluté intraveineux est installé dans une veine du bras ou de la main de l'utilisateur pour administrer les médicaments (ex. : anesthésiant et relaxant musculaire). Plusieurs appareils de surveillance sont utilisés. Des capteurs sur la tête enregistrent l'activité électrique du cerveau (électroencéphalogramme, EEG), des capteurs sur la poitrine mesurent l'activité électrique du cœur (électrocardiogramme, ECG) et un appareil à tension artérielle est installé autour du bras pour mesurer la pression artérielle (**Figure 1**). D'autres capteurs sont également utilisés pour enregistrer le niveau d'oxygène dans le sang et l'activité électrique des muscles (électromyogramme, EMG). Dans certains milieux de soins, un brassard est

gonflé autour de la cheville et/ ou du bras avant l'administration du relaxant musculaire l'empêchant d'atteindre l'extrémité du membre isolé. Ce procédé permet de vérifier les mouvements pendant la convulsion et d'en mesurer, en même temps que l'EEG, sa durée.

- L'usager est alors endormi, pour une période de 5 à 10 minutes, grâce à un médicament anesthésiant injecté par le soluté intraveineux. Un relaxant musculaire est ensuite administré pour détendre les muscles et diminuer les mouvements. Ainsi, il ne sentira pas le traitement.

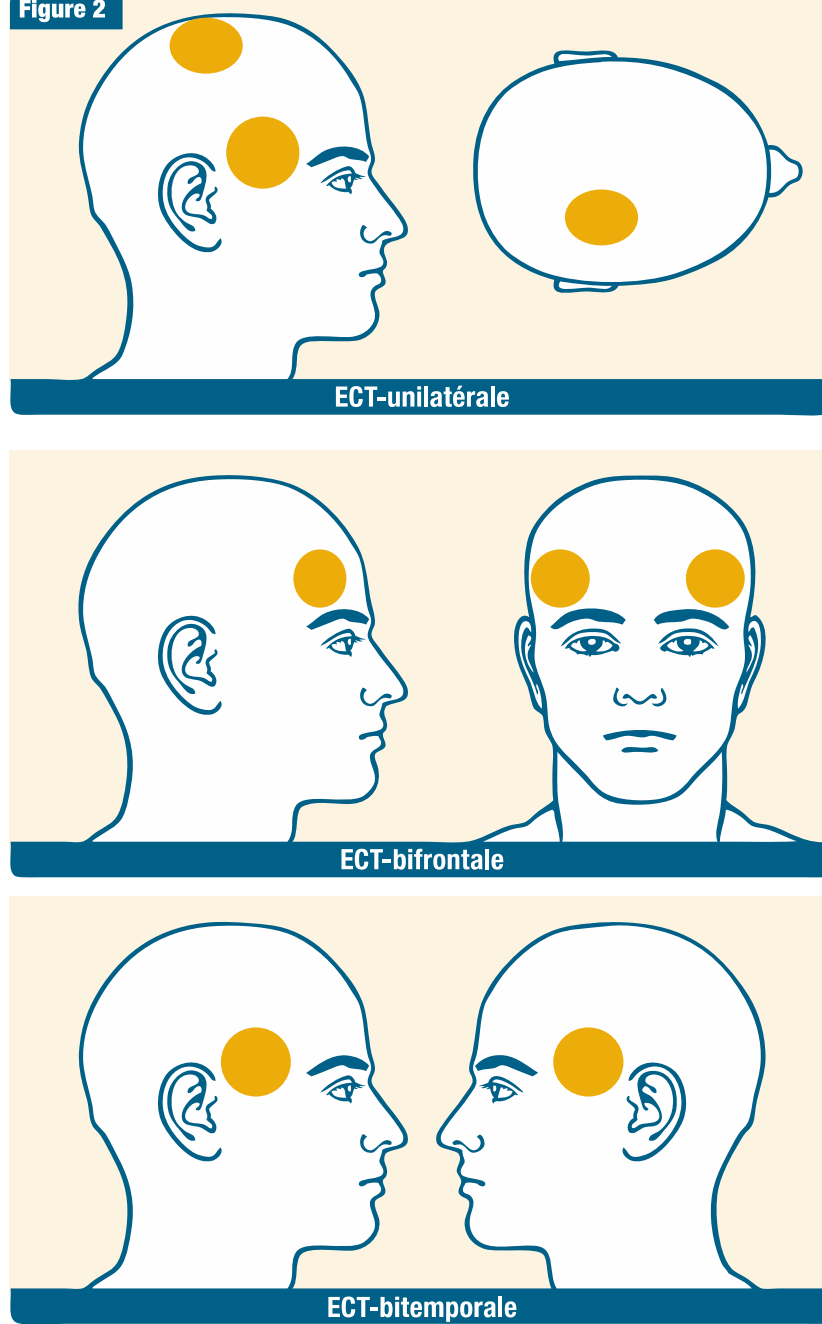


**Figure 1 :** Dessin expliquant le déroulement de la séance d'ECT.

**Questions à poser au médecin :**



**Figure 2**



**Figure 2 :** Dessin montrant le positionnement des électrodes de stimulation (ronds jaunes) lors de l'ECT-unilatérale, ECT-bifrontale et ECT-bitemporale.

## Combien de séances sont nécessaires ?

Une réponse au traitement est habituellement obtenue après une série de 6 à 12 séances d'ECT en moyenne, à raison de 2 à 3 séances par semaine.

Toutefois, le nombre de séances nécessaires pour obtenir une amélioration clinique optimale peut varier d'un usager à l'autre en raison de la sévérité de sa maladie. C'est pourquoi la condition médicale de l'usager est évaluée périodiquement par son médecin tout au long du traitement par ECT.

## L'ECT guérit-elle l'usager ?

L'ECT est efficace pour traiter les symptômes associés à certains troubles psychiatriques, surtout la dépression majeure. Le niveau d'efficacité varie selon les personnes, la nature de la maladie et sa sévérité. Comme pour plusieurs traitements médicaux, la plupart des usagers répondent rapidement à l'ECT ; certains voient leur état s'améliorer, mais rechutent après un certain temps et ont besoin alors d'autres séances ; enfin, quelques-uns ne voient pas d'amélioration.

Des séances additionnelles (séances d'ECT d'entretien associées ou non à des médicaments et/ ou de la psychothérapie) sont parfois nécessaires afin de maintenir l'amélioration de la condition médicale. Ces séances d'entretien sont espacées graduellement d'une séance par semaine à plusieurs semaines.

## Quelles sont les contre-indications ?

Selon l'Association américaine de psychiatrie, il n'existe aucune contre-indication absolue à l'ECT, c'est-à-dire qu'aucune situation n'interdit l'utilisation de ce traitement. Cependant, certaines conditions peuvent présenter plus de risques, par exemple, si l'usager a :

- des conditions neurologiques particulières (ex. : hypertension intracrânienne) ;
- certaines maladies cardiaques (ex. : infarctus du myocarde récent) ;
- des allergies (ex. : médicaments pour l'anesthésie).

À cause de ces conditions, la décision de recourir à cette thérapie se fait après un examen physique complet. L'ECT est administrée dans une salle de traitement équipée pour répondre à tous les problèmes éventuels.

## **L'ECT est-elle dangereuse pour l'usager ?**

Toute intervention médicale peut présenter, parallèlement aux avantages, certains inconvénients.

Les accidents et les complications médicales (complication dentaire et rythme irrégulier du cœur) liées à l'ECT sont très rares. Il en est de même des risques liés à l'anesthésie générale. Les études ont démontré que le risque de décès associé à l'ECT est très faible et qu'il serait comparable aux interventions chirurgicales mineures sous anesthésie générale.

## **Est-ce que l'ECT cause des dommages au cerveau ?**

Aucune étude n'a prouvé que l'administration d'ECT cause des dommages au cerveau. Au contraire, des données scientifiques tendent à démontrer que les dommages ne seraient pas reliés au traitement, mais plutôt à la maladie. Chez l'humain, les études n'ont révélé aucun changement dans la structure et la composition du cerveau après l'ECT. Chez l'animal, les études n'ont apporté aucune preuve de lésions au cerveau liées aux convulsions brèves (de quelques secondes) comme celles utilisées dans l'ECT. Seule une convulsion de plusieurs heures endommagerait le cerveau.

## **Quels sont les effets indésirables les plus fréquents avec l'ECT ?**

Il est fréquent et normal que l'usager soit confus et désorienté au réveil : ceci est dû à la fois à l'anesthésie et à l'ECT. Habituellement, cette confusion disparaît rapidement.

Certaines personnes souffrent de maux de tête, de courbatures ou de raideurs musculaires après l'intervention. Ces problèmes disparaissent dans la journée, la plupart du temps avec la prise de médicaments (ex. : acétaminophène). Les nausées sont rares et ne durent que quelques heures.

Les troubles de mémoire sont les effets indésirables qui suscitent le plus d'attention : ils sont de deux types. Le premier est une perte de mémoire, dite antérograde, se manifestant par l'oubli d'informations récemment acquises comme les conversations ou les lectures faites quelques jours ou heures avant ou après la séance d'ECT. Le deuxième type de perte de mémoire, dite rétrograde, concerne certains événements du passé. Les données scientifiques semblent démontrer que ces troubles durent entre quelques jours et quelques mois. Dans de rares cas, certains souvenirs peuvent être définitivement effacés.

Les troubles de mémoire sont reliés au nombre de séances, au positionnement des électrodes de stimulation et à certains troubles mentaux eux-mêmes.

## Quelles sont les alternatives à l'ECT ?

Lorsque les médicaments et la psychothérapie ne fonctionnent pas, il existe certaines solutions alternatives à l'ECT, mais leur efficacité est encore à l'étude. L'usager peut consulter son médecin pour obtenir plus d'informations à ce sujet.

## Le consentement à l'ECT est-il obligatoire ?

Oui. Avant de recevoir le traitement, l'usager (ou son représentant) doit donner son consentement écrit pour autoriser l'ECT et l'anesthésie générale requise en signant un formulaire de consentement. Le consentement doit être **libre** (c'est-à-dire sans contrainte ou pression) et **éclairé** (c'est-à-dire à la lumière de l'ensemble des informations). Il est souhaitable que l'usager soit accompagné par un proche ou toute personne pouvant l'aider à prendre une décision.

Pour que son consentement à l'ECT soit valide, l'usager doit être jugé apte à consentir. Dans le cas contraire, le consentement est obtenu d'une personne autorisée par la loi (référer à l'article 11 et suivants du Code civil du Québec).

À tout moment, l'usager (ou son représentant) peut retirer son consentement verbalement et son traitement cessera immédiatement.

## En conclusion

L'ECT est un traitement efficace indiqué pour certains troubles psychiatriques réfractaires et certaines conditions médicales graves.

### Questions à poser au médecin :

---

---

---

---

---

---

---

---

## Pour en savoir plus

L'utilisateur ne doit pas hésiter à discuter avec son médecin ou avec l'équipe médicale à tout moment.

Pour plus d'informations, trois livres sont conseillés. Les auteurs des deux premiers livres en anglais sont deux psychologues opposés à l'ECT. Souffrant eux-mêmes de dépression, ils ont finalement été soignés par ECT. Décrivant leur maladie et les traitements reçus, les auteurs partagent leur expérience de l'ECT avec les lecteurs.

- **Holiday of Darkness**, par Norman S. Elder, Wiley-Interscience, New-York, 1982
- **Undercurrents: a therapist's reckoning with depression**, par Martha Manning, Harper, San Francisco, 1995
- **L'électroconvulsivothérapie. De l'histoire à la pratique clinique : Principes et applications**, par David Szekely et Emmanuel Poulet, collection Psychopathologie, 2012

D'autres rapports sur l'ECT sont disponibles en français et en anglais :

- **L'utilisation des électrochocs au Québec**, par l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'interventions en santé, 2003
- **The practice of electroconvulsive therapy**, par l'Association américaine de psychiatrie, 2001

Des vidéos sont maintenant disponibles sur le site du CEECTQ (Centre d'excellence en électroconvulsivothérapie du Québec ; [www.ceectq.ca](http://www.ceectq.ca)) et celui du ECANEC (Enquête canadienne sur les électrochocs ; [www.canects.org/patients.php](http://www.canects.org/patients.php)).

### Personnes ressources lors du traitement:

---

---

---

---

Pour plus d'informations, consulter le site du CEECTQ : [www.ceectq.ca](http://www.ceectq.ca)

Ce document a été rédigé grâce à la collaboration des Instituts universitaires en santé mentale de Québec, de Montréal, du Douglas ainsi que de l'hôpital Charles LeMoine, notamment les patients partenaires, l'unité d'évaluation des technologies et modes d'intervention en santé, le département de développement des pratiques cliniques et les services d'ECT. Son contenu s'inspire de plusieurs sources, dont le guide de l'Association américaine de psychiatrie. Les illustrations ont été réalisées par André Lacroix, technologue en électrophysiologie à l'Institut universitaire en santé mentale de Québec.

**Nous tenons à remercier les personnes et les organisations suivantes pour la révision de ce document :**

- Les usagers
- Les proches et les familles
- Le personnel de différents établissements de santé du Québec
- Le personnel des Affaires juridiques des instituts et hôpitaux cités précédemment
- Les patients partenaires et les pairs aidants
- Les organismes communautaires et à but non lucratif
- L'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ)
- Le ministère de la Santé et des Services Sociaux (MSSS)
- La Fédération des familles et amis de la personne atteinte de maladie mentale (FFAPAMM)
- Le Curateur public du Québec
- Le Collège des médecins du Québec (CMQ)
- Les chercheurs en santé mentale et en éthique
- L'Association québécoise de soutien aux personnes souffrant de troubles anxieux, dépressifs ou bipolaires (REVIVRE)
- L'Association québécoise d'établissements de santé et de services sociaux (AQESSS)
- L'Association des médecins psychiatres du Québec (AMPQ)
- L'Association des conseils de médecins, dentistes et pharmaciens du Québec (ACMDP)
- L'Association des anesthésiologistes du Québec (AAQ)

## Annexe 4 – Exemple d’une installation moderne de traitements d’ECT



*Photo @ Marilyn Landry*

Une séance d’ECT nécessite un travail multidisciplinaire impliquant plusieurs professionnels de la santé, notamment un psychiatre, un anesthésiste, un inhalothérapeute, une infirmière, et lorsque disponible, une technicienne en électrophysiologie médicale qui aide à installer les capteurs d’EEG et à lire l’EEG avec le psychiatre pour déterminer la durée de la convulsion. Les traitements ont lieu dans une salle moderne avec accès à des capteurs de signes vitaux complets (ECG, saturation en oxygène, pression artérielle), accès à de l’oxygène et de la succion pour aspirer les sécrétions buccales, au besoin. La salle montrée ici est une salle de réveil post-opératoire standard avec l’équipe d’ECT surajouté.

---

## Références de l'Annexe 2

- i Lisanby, S. H. (2007) Electroconvulsive Therapy for Depression. *N Engl J Med*, 357:1939-45.
- ii Milev R.V., Giacobbe P., Kennedy S.H., Blumberger D.M., Daskalakis Z.J., Downar J., Modirrousta M., Patry S., (...); CANMAT Depression Work Group. (2016) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments. *Can J Psychiatry*, 61 (9) :561-75. doi: 10.1177/0706743716660033
- iii Rapoport, M. J., Mamdani, M., and Herrmann, N. (2006) Electroconvulsive Therapy in Older Adults: a 13-year trends. *Can J Psych*, 51 (9), 616-619. doi: 10.1177/070674370605100910
- iv Weiner, R.D., Rogers H. J., Davidson, J.R., Squire, L.R. (1986) Effets of stimulus parameters on cognitive side effects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 462, 315-325.
- v Sackeim HA, Prudic J, Nobler MS, Fitzsimons L, Lisanby SH, Payne N, et al. Effects of pulse width and electrode placement on the efficacy and cognitive effects of electroconvulsive therapy. *Brain Stimul*. 2008; 1:71–83.
- vi Vaughn McCall, W., Reboussin, D. M., Weiner, R. D., Sackeim, H. A. (2000) Titrated Moderately Suprathreshold vs Fixed-High Dose Right Unilateral Electroconvulsive Therapy – Acute Antidepressant and Cognitive Effects. *Arch Gen Psychiatry* 57 (5), 438-444.
- vii Peterchev, A. V., Rosa, M. A., Deng, Z.-D., Prudic, J., & Lisanby, S. H. (2010). ECT Stimulus Parameters: Rethinking Dosage. *The Journal of ECT*, 26(3), 159–174. <http://doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181e48165>
- viii Boylan L.S., Haskett R.F., Mulsant B.H., Greenberg R.M., Prudic J., Spicknall K., Lisanby S.H., Sackeim H.A. (2000) Determinants of seizure threshold in ECT: benzodiazepine use, anesthetic dosage, and other factors. *Journal of ECT* 16 (1), 3-18.
- ix Poulet E., Auriacombe, M., Tignol, J. (2003) Seizure threshold and ECT. Importance for good clinical practice of ECT. A review of the literature. *Encephale* 29 (2), 99-107.



- 
- x Lindsay Mizen, Charles Morton, and Allan Scott. (2015) The cardiovascular safety of the empirical measurement of the seizure threshold in electroconvulsive therapy. *BJPsych Bull* 39(1), 14–18.
- xi American Psychiatric Association. (2001) The practice of electroconvulsive therapy: Recommendations for treatment, training and privileging. 2nd ed. Washington DC: American Psychiatric Association.
- xii Greenhalgh, J., Knight, C., Hind, D., Beverley, C., Walters, S. (2003) Electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania. The National Institute for Clinical Excellence (NICE).
- xiii Kimball, J. N., Rosenquist, P. B., Dunn, A., McCall, V. (2009) Prediction of antidepressant response in both 2.25 x threshold Right Unilateral and fixed high dose Right Unilateral Electroconvulsive therapy. *Journal of Affective Disorders* 112 (1), 85-91.
- xiv Chung, JPY, Yim, PHW, Dunn, ELW. (2009) Clinical and Treatment Characteristics of Chinese Patients undergoing Electroconvulsive Therapy in an Acute Psychiatric Unit in Hong Kong. *Hong Kong J Psychiatry* 19(4), 150-154.
- xv Frey, R., Heiden, A., Scharfetter, J., Schreinzer, D., Blasbichler, T., Tauscher, J., ... & Kasper, S. (2001) Inverse Relation Between Stimulus Intensity and Seizure Duration: Implication for ECT Procedure. *J ECT* 17(2), 102-108.
- xvi Ward, W. K., Lush, P., Kelly, M., Frost A. D. J. (2006) A naturalistic comparison of two right unilateral electroconvulsive therapy dosing protocols: 2-3x seizure threshold versus fixed high-dose. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 60 (4), 429-433. doi:10.1111/j.1440-1819.2006.01527.x
- xvii Aten, J. J., Oudega, M., Van Exel, E., Stek, M. L., Van Waarde, J. A. (2015) Repeated dose titration versus age-based method in electroconvulsive therapy: a pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 265 (4), 351-356. doi: 10.1007/s00406-015-0591-3.

- 
- xviii Heikman P., Tuunainen A., Kuoppasalmi K. (1999) Value of the initial stimulus dose in right unilateral and bifrontal electroconvulsive therapy. *Psychological Medicine* 29(6), 1417-1423
- xix Tiller J.W.G., Ingram N. (2006) Seizure threshold determination for electroconvulsive therapy: Stimulus dose titration versus age-based estimations. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 40(2), 188-192.
- xx Beale M.D., Kellner C.H., Pritchett J.T., Bernstein H.J., Burns C.M., Knapp R. (1994) Stimulus dose-titration in ECT: A 2-year clinical experience. *Convulsive Therapy* 10(2), 171-176.
- xxi Enns M., Karvelas L. (1995) Electrical dose titration for electroconvulsive therapy: A comparison with dose prediction methods. *Convulsive Therapy* 11(2), 86-93.
- xxii Chanpattana W., Chakrabhand S., Techakasem P., Raksakietisak S. (2000) Seizure threshold in ECT: II. Dose titration vs age and half age methods. *Journal of the Medical Association of Thailand* 83(3), 278-283.
- xxiii Shapira B., Lidsky D., Gorfine M., Lerer B. (1996) Electroconvulsive therapy and resistant depression: Clinical implications of seizure threshold. *Journal of Clinical Psychiatry* 57(1), 32-38.
- xxiv Chung K.F., Wong S.J. (2001) Stimulus dose titration for electroconvulsive therapy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 55(2), 105-110.
- xxv Laidlaw J., Bentham P., Khan G., Staples V., Dhariwal A., Coope B., Day E., Fear C., Marley C., Stemman J. (2000) A comparison of stimulus dosing methods for electroconvulsive therapy. *Psychiatric Bulletin* 24(5), 184-187.
- xxvi Petrides G., Braga R.J., Fink M., Mueller M., Knapp R., Husain M., Rummans T., Bailine S., Malur C., O'Connor K., Kellner C. (2009) Seizure threshold in a large sample: Implications for stimulus dosing strategies in bilateral electroconvulsive therapy: A report from core. *Journal of ECT* 25(4), 232-237.
- xxvii Yasuda K., Kobayashi K., Yamaguchi M., Tanaka K., Fujii T., Kitahara Y., Tamaoki T., Matsushita Y., Nunomura A., Motohashi N. (2015) Seizure threshold and the half-age method in

- 
- bilateral electroconvulsive therapy in Japanese patients. *Psychiatry and clinical neurosciences* 69(1), 49-54.
- xxviii Bennett D.M., Perrin J.S., Currie J., Blacklaw L., Kuriakose J., Rao A., Reid I.C. (2012) A comparison of ECT dosing methods using a clinical sample. *Journal of Affective Disorders* 141(2-3), 222-226.
- xxix Semkovska, M and D. M. McLoughlin. (2010) Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 68(6) 568-577. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.06.009.
- xxx Robertson, H., Pryor, R. (2006) Memory and cognitive effects of ECT: informing and assessing the patients. *Advances in Psychiatric Treatment* 12(3), 228-237. doi: 10.1192/apt.12.3.228.
- xxxi Kellner, C. H., Knapp, R., Husain, M. M., Rasmussen, K., Sampson, S., Cullum, M., ... Petrides, G. (2010). Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial. *The British Journal of Psychiatry*, 196(3), 226–234. <http://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.066183>
- xxxii Lemasson, M., Patry, S., Rochette, L., Pelletier, E., Lesage, A. (2016) Profil d'utilisation de l'électroconvulsivothérapie au Québec, Institut National de Santé Publique du Québec, Montréal, 18 p.
- xxxiii Scottish ECT accreditation Network (SEAN). (2017) Retrieved from [www.sean.org.uk](http://www.sean.org.uk) on March 19th, 2017.
- xxxiv Nordanskog, P., Hultén, M., Landén, M., Lundberg, J., von Knorring L., Nordenskjöld, A. (2015) Electroconvulsive Therapy in Sweden 2013: Data from the national quality register for ECT. *Journal of ECT* 31(4), 263-267. doi: 10.1097/YCT.0000000000000243